

Aus der Medizinischen Poliklinik – Innenstadt  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

**Optimierte Beurteilung der kardialen Morphologie und Funktion  
mittels kontrastmittelverstärkter Stressechokardiographie und  
Gewebedopplerechokardiographie bei Patienten nach  
Herztransplantation**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Konstanze Berlinger

aus  
Lindenberg im Allgäu

Jahr

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

**Berichterstatter:** Prof. Dr. Volker Klauss

**Mitberichterstatter:** Prof. Dr. Christoph Schmitz  
Prof. Dr. Stefan Milz

**Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:** Dr. med. Philip Jung

**Dekan:** Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reisser, FACR, FRCR

**Tag der mündlichen Prüfung:** 09.12.2010

## **Meiner Familie**

# Inhalt

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1. Herztransplantation .....	2
1.2. Transplantatvaskulopathie .....	4
1.3. Stressechokardiographie .....	5
1.4. Kontrastmittelverstärkte Stressechokardiographie.....	6
1.5. Diastolische Funktion und Dysfunktion .....	7
1.5.1. Physiologie der Diastole .....	7
1.5.2. Pathophysiologie der diastolischen Dysfunktion .....	8
1.5.3. Diagnostik der diastolischen Funktion.....	9
1.5.3.1. Klassische Dopplerechokardiographie .....	10
1.5.3.2. Gewebedopplerechokardiographie .....	11
1.6. Fragestellungen und Ziele .....	12
<b>2. METHODIK</b> .....	<b>14</b>
2.1. Patientenkollektiv .....	14
2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien .....	15
2.1.2. Medikamente .....	15
2.2. Stressechokardiographie .....	16
2.2.1. Geräte- und Versuchsaufbau .....	16
2.2.1.1. Zweidimensionale Echokardiographie .....	16
2.2.1.2. Harmonische Bildgebung.....	17
2.3. Kontrastmittelverstärkte Stressechokardiographie.....	17
2.3.1. Kontrastmittelapplikation .....	17
2.3.2. Ultraschallkontrastmittel .....	18
2.3.2.1. SonoVue® .....	18
2.3.2.2. Optison® .....	18
2.4. Pharmakologische Wirkung von Dobutamin auf das kardiovaskuläre System.....	19
2.5. Protokoll der Dobutamin-Stressechokardiographie.....	20
2.6. Methodischer Ansatz zur Stressechokardiographie.....	23
2.6.1. Anzahl kurzzeitiger Komplikationen während der Stressechokardiographie: Native vs. kontrastmittelverstärkte Untersuchung .....	23
2.6.2. Langzeitauswirkungen der kontrastmittelverstärkten Stressechokardiographie.....	24
2.6.3. Prognostische Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Stressechokardiographie nach Herztransplantation .....	24
2.7. Transthorakale Echokardiographie und Gewebedoppler .....	25
2.7.1. M-Mode .....	25
2.7.2. Echokardiographisch erhobene Parameter.....	26
2.8. Methodischer Ansatz zur Bestimmung der diastolischen Funktion nach Herztransplantation und Untersuchung zu deren prognostischem Nutzen .....	27
2.9. Methodischer Ansatz zur Beurteilung der diastolischen Funktion und Prognose in Abhängigkeit von der früh postoperativen Vorhofmorphologie....	28
2.10. Statistische Analyse .....	29

<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>31</b>
3.1. Kurzfristige Verträglichkeit der Stressechokardiographie mit vs. ohne Kontrastmittelgabe.....	31
3.1.1. Patientencharakteristika (HTX und NHTX).....	31
3.1.2. Nebenwirkungen des nativen und kontrastmittelverstärkten Stressechokardiogramms.....	33
3.1.2.1. Natives vs. SonoVue®-verstärktes Stressechokardiogramm bei herztransplantierten Patienten .....	34
3.1.2.2. Natives vs. Optison®-verstärktes Stressechokardiogramm bei herztransplantierten Patienten .....	40
3.1.2.3. Natives vs. SonoVue®-verstärktes Stressechokardiogramm bei Patienten ohne Herztransplantation .....	45
3.1.2.4. Natives vs. Optison®-verstärktes Stressechokardiogramm bei Patienten ohne Herztransplantation .....	51
3.2. Untersuchung zu möglichen Langzeitnebenwirkungen der nativen und kontrastmittelverstärkten Stressechokardiographie .....	57
3.2.1. Patientenanzahl und –einteilung je nach Kontrastmittelapplikation .....	57
3.2.2. Methodische Auswertung der Langzeitauswirkungen von einfachen und mehrfachen Kontrastmittelapplikationen während der Stressecho- kardiographie.....	57
3.2.2.1. Ereignisraten nach SonoVue®-Applikation.....	58
3.2.2.2. Ereignisraten nach Optison®-Applikation .....	66
3.3. Prognostische Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Stressechokardiographie nach Herztransplantation .....	69
3.3.1. Ereignisse nach pathologischem Stressechobefund: Nativ vs. Kontrastmittel .....	69
3.3.1.1. Ereignisse während des gesamten klinischen Verlaufes .....	70
3.3.1.2. Ereignisse während der ersten 3 Jahre nach Stressechokardiographie.....	71
3.3.2. Ereignisse nach unauffälligem Stressechobefund: Nativ vs. Kontrastmittel .....	72
3.3.2.1. Ereignisse während des gesamten klinischen Verlaufes .....	72
3.3.2.2. Ereignisse während der ersten 3 Jahre nach Stressechokardiographie.....	73
3.3.3. Testgenauigkeit des Stressechos: Nativ vs. Kontrastmittel.....	74
3.3.3.1. Testgenauigkeit während des gesamten klinischen Verlaufes.....	74
3.3.3.2. Testgenauigkeit während der ersten 3 Jahre nach Stressechokardiographie.....	76
3.4. Konventionelle und Gewebedopplerechokardiographie zur Beurteilung der diastolischen Funktion des transplantierten Herzens .....	78
3.4.1. Diagnostische Wertigkeit der echokardiographischen Parameter bei Patienten mit bekanntem LVend.....	78
3.4.1.1. Patientencharakteristika.....	78
3.4.1.2. Echokardiographisch erhobene Parameter .....	80
3.4.2. Prognostische Wertigkeit der echokardiographischen Parameter .....	84
3.4.2.1. Patientencharakteristika.....	84
3.4.2.2. Zukünftiger klinischer Verlauf.....	85
3.5. Abhängigkeit der diastolischen Funktion von der postoperativen Vorhofmorphologie nach Herztransplantation.....	88
3.5.1. Patientencharakteristika .....	88

3.5.2. Echokardiographisch erhobene Parameter.....	89
3.5.3. Klinischer Verlauf.....	91
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>92</b>
4.1. Nebenwirkungen während der kontrastmittelverstärkten Stressechokardiographie.....	92
4.2. Langzeitauswirkungen der Kontrastmittelapplikation während der Stressechokardiographie nach Herztransplantation .....	96
4.3. Prognostische Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Stressechokardiographie nach Herztransplantation .....	101
4.4. Konventionelle und Gewebedopplerechokardiographie zur Beurteilung der diastolischen Funktion des transplantierten Herzens.....	103
4.5. Abhängigkeit der diastolischen Funktion von der postoperativen Vorhofmorphologie nach Herztransplantation.....	105
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>107</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>111</b>
<b>7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>121</b>
<b>8. ECHOKARDIOGRAPHISCHE NORMWERTE .....</b>	<b>123</b>

## DANKSAGUNGEN

## LEBENSLAUF

# 1. EINLEITUNG

In den letzten Jahrzehnten entwickelte sich die Herztransplantation von einer selten eingesetzten Operation zu einer wichtigen Therapieoption bei fortgeschrittenem Herzversagen. Bis zum Jahr 2007 wurden mehr als 76.000 Herztransplantationen weltweit durchgeführt. Als primäre Indikationen für die Transplantation am Erwachsenen gelten während der letzten Jahre das koronare Herzversagen (41%) und nicht-koronare Kardiomyopathien (45%).<sup>1</sup> Nach der Herztransplantation ist es unerlässlich, auf Komplikationen zu achten, welche das Transplantat und seinen Empfänger schädigen. In der frühen postoperativen Phase sind dies vor allem die Abstoßung des Spenderorgans und Infektionen. Als Spätfolgen können Koronarvaskulopathien und Malignome entstehen.<sup>2</sup> Aufgrund der modernen immunsuppressiven Therapeutika kann die frühe Abstoßung heute jedoch in den meisten Fällen vermieden, beziehungsweise gut behandelt werden. So arbeitete auch Shumway, einer der wichtigsten Begründer der Herztransplantation, 1980 schon erstmals mit Cyclosporin A. Die Erfolge dieser immunsuppressiven Therapie zeigten sich schon bald: Während die 1-, 2-, und 3-Jahres-Überlebensraten nach Herztransplantation in Stanford im Jahre 1980 noch bei 63%, 56% und 52% lagen, erreichte Shumway fünf Jahre später schon Überlebensraten von 83%, 75% und 70%.<sup>3</sup> Auch die Anzahl opportunistischer Infektionen nach Herztransplantation hat aufgrund der heutigen prophylaktischen und therapeutischen Möglichkeiten stark abgenommen. Infektionen mit dem Cytomegalovirus (CMV), Legionella pneumophila, Pneumocystis carinii, Toxoplasmen und anderen Erregern können vermieden oder früh erkannt und adäquat behandelt werden.<sup>2</sup> Aktuell stellt die Transplantatvaskulopathie eine der größten Gefahren für das Langzeitüberleben der Patienten dar.<sup>1,2,4</sup> Während im ersten Jahr nach dem Eingriff lediglich bei 10% der Patienten eine Transplantatvaskulopathie mittels Koronarangiographie nachgewiesen werden kann, sind nach fünf Jahren bereits 50% davon betroffen.<sup>5</sup> Da die Patienten nach ihrer Herztransplantation aufgrund der Denervation des Spenderorgans keine typischen Symptome wie z.B. Angina pectoris<sup>6</sup>, welche auf eine hämodynamisch relevante Vaskulopathie hinweisen würden, verspüren, wird die Diagnose oft erst bei der Autopsie gestellt.<sup>7</sup> Auch bei einem zu späten Entdecken der Erkrankung der Herzgefäße kann keine Heilung des Organs mehr erfolgen. Hier verbleibt als kurative Lösung lediglich die Retransplantation.<sup>8</sup> Deshalb ist eine frühe Erkennung der Transplantatvaskulopathie anzustreben, um möglichst bald eingreifen

zu können und somit das Überleben des Spenderorgans sowie des Empfängers zu ermöglichen.<sup>4</sup> Als diagnostische Möglichkeiten bieten sich hierzu nicht nur invasive Methoden, wie z.B. die Herzkatheter-Untersuchung oder der intravaskuläre Ultraschall an, sondern auch nicht-invasive Maßnahmen. Hier hat sich vor allem die Stressechokardiographie sowie die Myokardszintigraphie etabliert. In einigen Studien wurde bereits gezeigt, dass diese Patienten mit einem Risiko für spätere Events identifiziert und die Überwachung der Transplantatvaskulopathie erleichtert. So sagt ein normaler Befund der Stressechokardiographie einen ereignislosen weiteren Verlauf voraus und ermöglicht die Aufschiebung invasiver Untersuchungen.<sup>9</sup> Persistierende Wandbewegungsunregelmäßigkeiten kündigen hingegen eine Transplantatvaskulopathie, zukünftige Myokardinfarkte sowie den Tod an.<sup>5,7</sup> Eine noch bessere Beurteilung der stressechokardiographischen Untersuchung wird durch den Einsatz eines transpulmonalen Kontrastmittels erreicht.<sup>10</sup> Die folgende Studie soll diese Methode bei Patienten nach Herztransplantation untersuchen und legt ihren Schwerpunkt vor allem auf mögliche Nebenwirkungen der Kontrastmittelapplikation sowie eventuelle Langzeitauswirkungen einmaliger sowie kumulativer Kontrastmittelgaben.

## 1.1. Herztransplantation

Die Grundlagen der Herztransplantation entstanden 1890, als Alexis Carrel seine ersten Versuche mit Anastomisierungen von Gefäßen begann. Diese Technik wandte er dann kurz darauf auch zusammen mit Charles Guthrie bei Organtransplantationen von Hunden an. Inspiriert von ihren gemeinsamen Experimenten entstand ihr Werk "The Transplantation of Veins and Organs", in dem unter anderem auch die erste heterotope Herztransplantation beschrieben ist.<sup>11,12</sup> Für seine revolutionäre Forschung erhielt Carrel 1912 den Nobel Preis für Medizin und Physiologie und ist heute als Vater der Gefäß- und Transplantationschirurgie bekannt.<sup>13</sup> Einen weiteren wichtigen Meilenstein in der Geschichte der Medizin legte Dr. Norman Shumway mit seiner Forschungsgruppe der Universität Stanford 1960, als er zusammen mit Lower in ihrem gemeinsamen Buch orthotope Homotransplantationen an Kaninchenherzen beschrieb. In diesem Werk veröffentlichten Lower und Shumway auch ihre Herztransplantationstechnik, bei der ein Teil des Empfängervorhofs erhalten bleibt und beide Vorhöfe anastomosiert werden (Abbildung 1).<sup>14,15</sup>



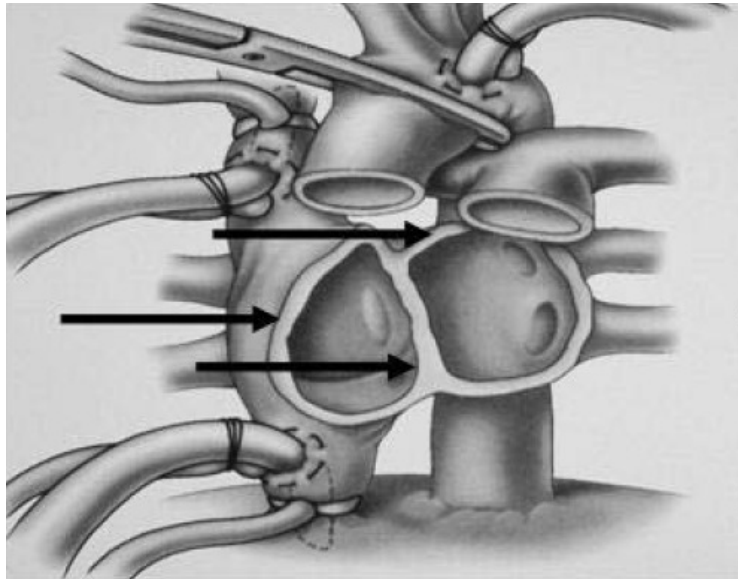


Abbildung 1: Verbleibende Vorhofareale bei der Shumway-Technik.

Diese biatriale Transplantation ist bis heute noch die bevorzugte Methode der Herztransplantation, da sie die Schwierigkeiten einer separaten Hohlvenen- und Pulmonalgefäßanastomosierung umgeht.<sup>13,16</sup> Jedoch zeigt die Technik nach Lower und Shumway auch Nachteile auf. So kommt es durch die Operation zu einer beidseitigen Vergrößerung der Vorhöfe. Diese kann zu suboptimalen hämodynamischen Abläufen, vor allem bei der Ventrikelfüllung, führen und prädisponiert zur Thrombusbildung im vergrößerten Vorhof.<sup>17</sup> Die Bedeutung der Vorhofgröße nach Transplantation wird im Kapitel 3.4. dieser Arbeit untersucht. Die erste erfolgreiche Herztransplantation am Menschen gelang schließlich Dr. Christian Barnard am 3. Dezember 1967 an einer 54-jährigen Patientin in Cape Town, Südafrika.<sup>18</sup> Trotz Barnards Bemühungen, eine möglichst sterile Umgebung der Patientin aufrecht zu erhalten, verstarb diese am 18. postoperativen Tag an einer Pseudomonaden-Pneumonie.<sup>13</sup> Heute ist die Prognose der Patienten mit orthotoper Herztransplantation weitaus besser. Im August 2006 veröffentlichte die American Heart Association aktuelle Statistiken zum Überleben nach Herztransplantation. Hier waren die 5-Jahres-Überlebensraten bei Frauen 66,9% und bei Männern 71,2%. Diesen Fortschritt schreibt man vor allem den Verbesserungen der chirurgischen Technik, den Selektionskriterien bei Spender- und Empfängerauswahl und dem postoperativen Management, wie zum Beispiel immunsuppressiver Therapie, zu.<sup>14</sup>

## 1.2. Transplantatvaskulopathie

Neben anderen Komplikationen, welche das Überleben des Transplantatempfängers langfristig limitieren, stellt die Transplantatvaskulopathie, auch bekannt als chronische Transplantatabstoßung<sup>19</sup>, eine der häufigsten Todesursachen dar. Fünf Jahre nach der Herztransplantation ist sie zusammen mit dem späten Organversagen, welches wahrscheinlich auf dem Boden der Vaskulopathie entsteht, mit 30% die führende Todesursache. Danach folgen Malignome (22%) und Infektionen, die nicht durch CMV verursacht sind (10%).<sup>1</sup> Die Transplantatvaskulopathie ist histologisch durch eine diffuse konzentrische Intimahyperplasie gekennzeichnet. Diese tritt vor allem in extramuralen Arterien, aber auch Arteriolen, Venolen und Kapillaren auf.<sup>20</sup> In späteren Stadien können daraus Stenosen, Gefäßverschlüsse und somit Myokardinfarkte entstehen.<sup>21</sup> Die genaue Pathogenese der Transplantatvaskulopathie ist noch nicht endgültig geklärt. Man geht davon aus, dass sowohl immunologische wie auch nicht-immunologische Faktoren eine Rolle spielen.<sup>22</sup> Ein initialer Endothelschaden des Spenderorgans, beispielsweise verursacht durch eine Host-versus-Graft-Reaktion, löst möglicherweise eine Kaskade aus, bei der Zytokine, inflammatorische Mediatoren, Komplementfaktoren und Leukozytenadhäsions-Moleküle ausgeschüttet werden und eine Entzündungsreaktion hervorrufen. Diese Entzündung wiederum kann zu Thrombusentstehung, Muskelzellproliferation und Gefäßkonstriktion führen.<sup>23</sup> Als nicht-immunologische Ursache, die zur Entstehung einer Herzgefäßerkrankung nach Transplantation beiträgt, spielt die CMV-Infektion eine bedeutende Rolle. So leiden Patienten mit einer CMV-Infektion deutlich häufiger an einer Transplantatvaskulopathie als Patienten ohne Infektion.<sup>24,25</sup> Auch klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Insulinresistenz, Dyslipidämie und Adipositas können zur Entstehung einer Transplantatvaskulopathie beitragen.<sup>26-29</sup>

Dass immunologische und nicht-immunologische Ursachen eine kumulative Wirkung haben, konnten Raichlin et al zeigen. Er entdeckte, dass Patienten mit einem hohen Entzündungswert (CRP >3mg/l) zusammen mit einem erhöhten Quotienten aus Triglyceriden und HDL-Cholesterin (TG/HDL >3) häufiger Vaskulopathien entwickeln und zu einem früheren Zeitpunkt Interventionen erhalten, sowie sterben.<sup>29</sup> Deshalb gehören heute Statine zur Standardtherapie nach Herztransplantation.<sup>30</sup> Sie verbessern das 5-Jahres-Überleben, indem sie das Risiko für die Entstehung einer Transplantatvaskulopathie und die Inzidenz von relevanten signifikanten Absto-

Bungsepisoden reduzieren.<sup>31</sup> Um eine mögliche Vaskulopathie in den frühen Stadien entdecken zu können, wendet man aktuell bevorzugt den intravaskulären Ultraschall an. Dieser vermittelt genaue Informationen zur Verteilung und Zusammensetzung der arteriosklerotischen Plaques. Die konventionelle Koronarangiographie hat sowohl in der sehr frühen als auch in der späten postoperativen Phase nach Herztransplantation nur eine bedingte Aussagekraft.<sup>32,33</sup> Darüberhinaus stehen verschiedene Untersuchungstechniken zur Verfügung, welche durch Belastung eine Ischämie in einem von einem erkrankten Gefäß versorgten Perfusionsgebiet hervorrufen. Diese Minderversorgung lässt sich dann mit Hilfe der Myokardszintigraphie oder der Stressechokardiographie darstellen. Bei beiden Diagnostiken wird die Belastung entweder ergometrisch oder pharmakologisch, zum Beispiel mittels Dobutamin, erzielt.

### 1.3. Stressechokardiographie

Neben den invasiven Referenzmethoden zur Erkennung der Transplantatvaskulopathie, welche kostenaufwendig und relativ belastend für den Patienten sind, hat die Stressechokardiographie als nicht-invasives Verfahren immer mehr an Bedeutung gewonnen.<sup>34,35</sup> Viele verschiedene Studien haben inzwischen gezeigt, dass die Stressechokardiographie eine zuverlässige Methode ist, um Transplantatvaskulopathien zu erkennen. So entdeckten Spes et al. die mittels intravaskulärem Ultraschall und Angiographie vorbeschriebenen Vaskulopathien mit einer Sensitivität von 72% und einer Spezifität von 88% durch die Stressechokardiographie.<sup>34</sup> Derumeaux et al. dokumentierte eine diagnostische Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 97%.<sup>36</sup> Andere Studien berichten sogar von Transplantatvaskulopathien, welche in der Stressechokardiographie durch abnormale Wandbewegungen und abgeschwächte systolische Wandverdickungen auffielen, obwohl diese selbst in der – allerdings konventionellen – Koronarangiographie als unauffällig befundet wurden.<sup>37,38</sup> Die Stressechokardiographie hat jedoch nicht nur eine diagnostische Aussagekraft, sondern ist auch prognostisch von Bedeutung. Ein pathologisches Ergebnis der Untersuchung identifiziert Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von kardialen Ereignissen, wie zum Beispiel eines Myokardinfarktes. Hingegen haben Patienten mit einer unauffälligen Stressechokardiographie eine positive ereignisfreie nahe Zukunft in Aussicht.<sup>5,7,9,39-42</sup> Pincus et al. zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit für eine ereignisfreie Zeit im ersten Jahr nach einem als normal befundenen Dobuta-

min-Stressechokardiogramm bei 95% liegt. Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Events in den ersten zwei Jahren nach der Untersuchung bei Patienten mit unauffälligem Ergebnis wesentlich niedriger (10%) als bei Patienten mit pathologischem Ergebnis (32%). Aufgrund der guten diagnostischen und prognostischen Aussagekraft der Stressechokardiographie ist es möglich, die Anzahl der invasiven Untersuchungsverfahren einzuschränken.<sup>42,43</sup> So ist es sinnvoll, nach einem unauffälligen stressechokardiographischen Befund die nächste invasive Untersuchung innerhalb bestimmter zeitlicher Grenzen aufzuschieben.<sup>9</sup>

#### 1.4. Kontrastmittelverstärkte Stressechokardiographie

Die Echokardiographie ist eine Untersuchungsmethode, die in ihrer Aussagekraft wesentlich von der Erfahrung des Untersuchers und des Auswerters abhängt. Vor allem bei herztransplantierten Patienten liegt häufig eine reduzierte echokardiographische Bildqualität mit schlechter Abgrenzbarkeit des Endokards vor. Diese Endokarddelineation ist jedoch die Grundvoraussetzung für die Beurteilung von Wandbewegungsstörungen bei der Stressechokardiographie. Seit der Einführung von Ultraschallkontrastmitteln wurden diese immer häufiger zur Darstellung der Endokardgrenzen eingesetzt.<sup>44</sup> Dadurch konnte die Anzahl der auswertbaren Segmente gesteigert und Wandbewegungen genauer erfasst werden.<sup>44-46</sup> Außerdem konnte auf die Durchführung überflüssiger weiterer diagnostischer Tests verzichtet werden.<sup>44</sup> Brown et al. zeigten mit ihrer Studie, dass auch die Diskrepanz der Befunde zwischen verschiedenen Untersuchern durch den Gebrauch von Kontrastmitteln vermindert werden kann. Sie verglichen den Wall Motion Score Index, welcher sowohl von erfahrenen als auch von unerfahrenen Untersuchern erhoben wurde. Während die Ergebnisse der Ruhe- sowie der Stressechokardiographie ohne Kontrastmittel signifikant voneinander abwichen ( $p=0,01$ ,  $p=0,001$ ), unterschieden sie sich nach Kontrastmittelgabe nur noch unwesentlich ( $p=0,07$ ,  $p=0,114$ ).<sup>45</sup> Trotz aller aufgeführten Vorteile der kontrastmittelverstärkten Stressechokardiographie wird aktuell vor allem über die Verträglichkeit und eventuell auftretenden Nebenwirkungen der Kontrastmittelverabreichung diskutiert. Manche Studien weisen daraufhin, dass es bei der Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln bei Tieren zu Kapillarrupturen und hämorrhagischen Extravasaten kam.<sup>47,48</sup> Allerdings wurden dabei hohe Schallenergien und Kontrastmitteldosierungen angewendet. Andere Studien berichten von allergischen

Reaktionen, Blutdruckabfällen, Sinustachykardien und Hautrötungen beim Menschen, welche jedoch nur sehr selten und meist bei Hochrisikopatienten auftraten. Diese Hochrisikopatienten litten beispielsweise schon vor der Untersuchung an koronarer Herzkrankheit und wurden während akuter ischämischer Ereignisse untersucht.<sup>49-51</sup> Um der Sicherheit der Kontrastmittelverstärkung genauer auf den Grund zu gehen, befasst sich folgende Arbeit intensiv mit den kurzzeitigen sowie auch langzeitigen Auswirkungen der Kontrastmittelgabe während der Stressechokardiographie bei herztransplantierten wie auch nicht-transplantierten Patienten.

## 1.5. Diastolische Funktion und Dysfunktion

Die diastolische Dysfunktion ist eine bekannte Komplikation, die nach der Herztransplantation oftmals auftritt.<sup>52</sup> Aufgrund der abgeschwächten Compliance des transplantierten Herzens, sind die rechten und linken Vorhofdrücke Tage bis Wochen nach der Transplantation erhöht.<sup>53</sup> Auch wird in vielen Studien davon berichtet, dass eine Störung der diastolischen Funktion oft mit einer akuten Abstoßungsreaktion des Transplantats zusammenhängt.<sup>54,55</sup> Umgekehrt zeigten Stengel et al. anhand des Gewebedopplers, dass bei Vorliegen einer hohen Mitralklappenringgeschwindigkeit während der späten Diastole, was für eine gute diastolische Funktion spricht, eine schwere Abstoßung ausgeschlossen werden kann.<sup>56</sup> Folglich wäre eine regelmäßige Bestimmung der diastolischen Funktion bei herztransplantierten Patienten, zum Beispiel mittels echokardiographischer Verfahren, von Bedeutung.

### 1.5.1. Physiologie der Diastole

Die Diastole wird allgemein in vier Phasen eingeteilt: Die isovolumetrische Relaxation (IVRT), die schnelle Ventrikelfüllung (RF), die Diastase (Diastasis) und die Vorhofkontraktion (AS) (Abbildung 2).<sup>57</sup> Die isovolumetrische Relaxation ist ein energieabhängiger Prozess. Sie beginnt mit dem Schluss der Aortenklappe (AVC) und wird mit dem Öffnen der Mitralklappe (MVO) beendet. In dieser Zeit ändert sich das linksventrikuläre Volumen nicht. Der Kammerdruck sinkt jedoch aufgrund der Wandrelaxation exponentiell auf Werte unterhalb des Vorhofdrucks ab. Dieser Druckgradient zwischen Vorhof und Kammer führt dazu, dass sich die Mitralklappe öffnet und der Ventrikel füllt. Während der Phase der frühen oder schnellen Ventrikelfüllung erfolgen

beim jungen, herzgesunden Erwachsenen 75% bis 80% der gesamten Füllung. Als Diastase wird die Phase der Diastole bezeichnet, welche sich zwischen der schnellen Ventrikelfüllung und der Vorhofkontraktion ereignet. Hier sind Vorhof- und Ventrikeldrücke nahezu ausgeglichen und es findet nur ein geringer Blutfluss statt. Dieser beträgt maximal 5% der Ventrikelfüllung. Durch die Vorhofkontraktion wird nun erneut ein Druckgradient aufgebaut und Blut in den linken Ventrikel gepumpt. Dieser ist inzwischen durch eine komplette Relaxation der Kardiomyozyten leicht dehnbar. Der Anteil der atrialen Systole an der gesamten Ventrikelfüllung beträgt 20% bis 30%, wobei der diastolische Druck dadurch aber lediglich um weniger als 5mmHg erhöht wird.<sup>57-59</sup>

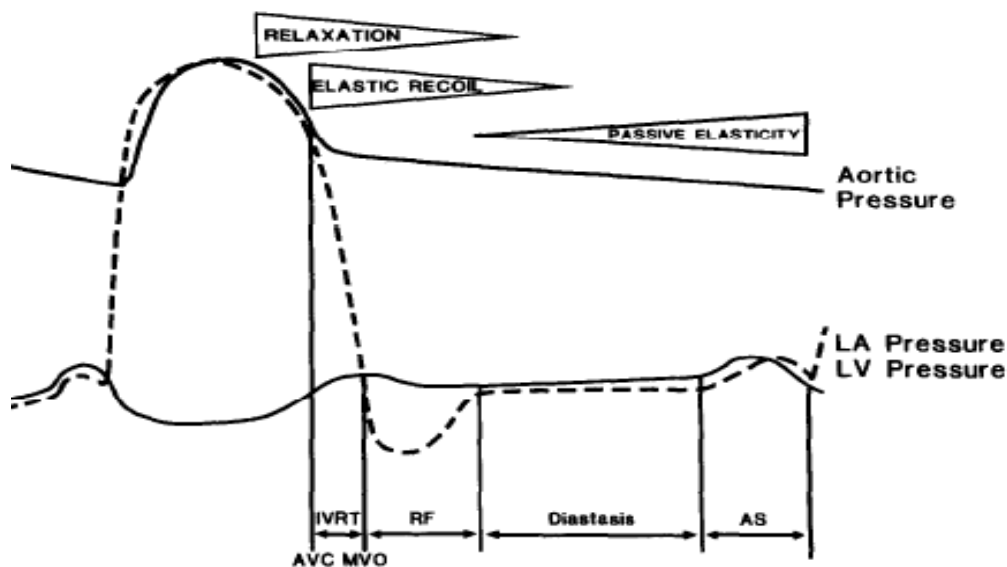


Abbildung 2: Die vier Phasen der Diastole.

### 1.5.2. Pathophysiologie der diastolischen Dysfunktion

Bei der diastolischen Dysfunktion können sowohl die aktive Relaxation, welche energieabhängig ist, sowie auch die passive Dehnbarkeit des linken Ventrikels gestört sein. Dies führt zu einer verminderten Ventrikelfüllung und es kommt zu Druckanstiegen im linken Vorhof, den Pulmonalvenen und -kapillaren. Die ventrikuläre Füllung spielt sich nun vermehrt in der späten Diastole ab und wird immer mehr von der Vorhofkontraktion anhängig.<sup>60</sup> In der Dopplerechokardiographie wird dies mit dem Quotienten E/A („early“/ „atrial“) ausgedrückt, welcher normalerweise  $>1$  ist und bei der diastolischen Funktionsstörung abnimmt. Bei einem Anstieg des Vorhofdrucks strömt

das Blut jedoch wieder schnell in den Ventrikel, die frühe Füllung nimmt zu und es kommt zu einer „Pseudonormalisierung“ des E/A-Quotienten (Abbildung 3).<sup>58</sup>

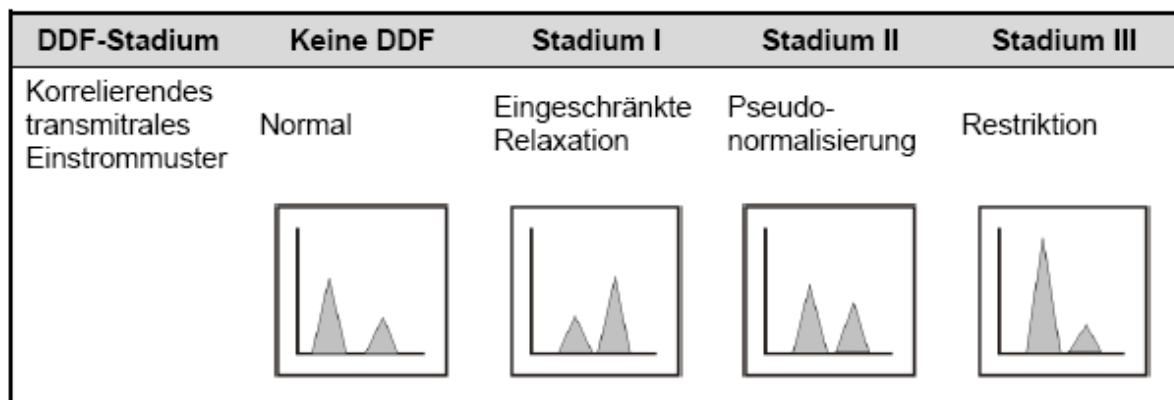


Abbildung 3: Übersicht über die Stadien der diastolischen Dysfunktion (DDF) und deren jeweiliges transmitrales Einstromprofil bei unbeeinflusster Vorlast.

Da eine diastolische Funktionsstörung oft asymptomatisch verläuft<sup>60,61</sup> und deshalb nicht vom Patienten beschrieben werden kann, gibt es eine Reihe von Untersuchungen, welche eine diastolische Dysfunktion diagnostizieren oder ausschließen können. Durch eine möglichst frühe Entdeckung der diastolischen Dysfunktion soll die Entwicklung einer diastolischen Herzinsuffizienz verhindert werden.

### 1.5.3. Diagnostik der diastolischen Funktion

Zur Bestimmung der diastolischen Funktion gibt es invasive und nicht-invasive Methoden. Als invasive Methode dient der Herzkatheter, mit dessen Hilfe man den linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVend) sowie den Verschlussdruck der Lungengefäße (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) messen kann. Sind diese Druckwerte erhöht (LVend >16mmHg, PCWP >12mmHg), ist eine diastolische Funktionsstörung wahrscheinlich.<sup>62</sup> Auch ohne invasive Maßnahmen ist es möglich, die diastolische Funktion des Herzens genauer zu überwachen. So wird zum Beispiel in einigen Studien die Messung spezifischer Biomarker wie BNP und ANP im Blut diskutiert. Da deren diagnostische und prognostische Wertigkeit aber noch sehr umstritten ist<sup>63,64</sup> wird empfohlen, diese Messungen nur in Kombination mit anderen nicht-invasiven Untersuchungen anzuwenden.<sup>62,65</sup> Zu diesen nicht-invasiven Untersuchungen zählen vor allem verschiedene echokardiographische Verfahren, welche

sich heute in der Diagnostik von diastolischen Funktionsstörungen etabliert haben.<sup>66,67</sup>

### 1.5.3.1. Klassische Dopplerechokardiographie

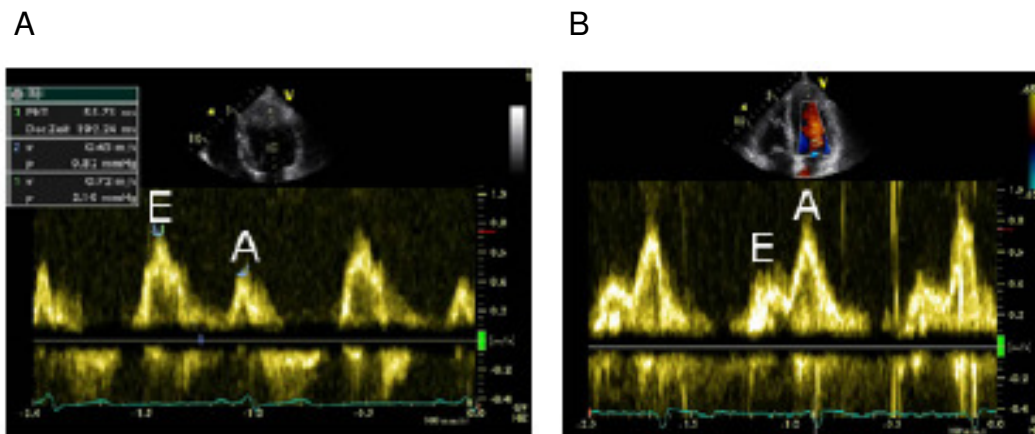


Abbildung 4: Mitraleinflussprofil bei normaler diastolischer Funktion (A) und diastolischer Dysfunktion (B).

Mit Hilfe der Messung des transmitralen Einstroms mittels gepulstem Dopplerverfahren können verschiedene Parameter erhoben werden, welche die ventrikuläre Füllung genauer charakterisieren. Hierzu gehören der frühdiastolische (E-Welle) sowie der vorhofkontraktionsbedingte Einstrom (A-Welle), die Dezelerationszeit der E-Welle (DT) und die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT).<sup>68-70</sup> Die Dezelerationszeit beschreibt die Zeitdauer vom maximalen frühdiastolischen Einstrom bis zum kompletten Sistieren des Blutflusses während der Diastase. Als isovolumetrische Relaxationszeit wird die Zeitspanne zwischen der Beendigung des transaortalen Ausstroms und dem Beginn des transmitralen Einstroms bezeichnet.<sup>71</sup> Diese Parameter verändern sich allerdings mit zunehmender Schwere der diastolischen Funktionsstörung. Nach einem initialen Abfall der E/A-Ratio und einer Verlängerung der isovolumetrischen Relaxationszeit kommt es im Stadium der Pseudonormalisierung wieder zu einem Anstieg des E/A-Verhältnisses mit Abfall der IVRT und somit zu einem scheinbar normalen Einflussprofil<sup>58,72</sup> (Abbildung 4).<sup>73</sup> Im Stadium der Restriktion ist die E/A-Ratio pathologisch erhöht und die isovolumetrische Relaxationszeit noch weiter verkürzt. (Tabelle 1).<sup>74</sup>



Parameter	Normal	Eingeschränkte Relaxation	Pseudo-Normalisierung	Restriktion
E/A	>1	<1	1 – 1,5	> 1,5
DT (ms)	< 220	> 220	150 - 200	< 150
IVRT	< 100	> 100	60 - 100	< 60
S/D	≥ 1	≥ 1	< 1	< 1

Tabelle 1: Verlauf der echokardiographischen Standardparameter.

Die European Society of Cardiology empfahl deshalb in einer aktuellen Stellungnahme zur Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz, sich nicht allein auf die dopplerechokardiographischen Untersuchungsergebnisse zu stützen, sondern auch weitere Diagnostiken, wie zum Beispiel die Gewebedopplerechokardiographie, mit einzubeziehen.<sup>62</sup>

### 1.5.3.2. Gewebedopplerechokardiographie

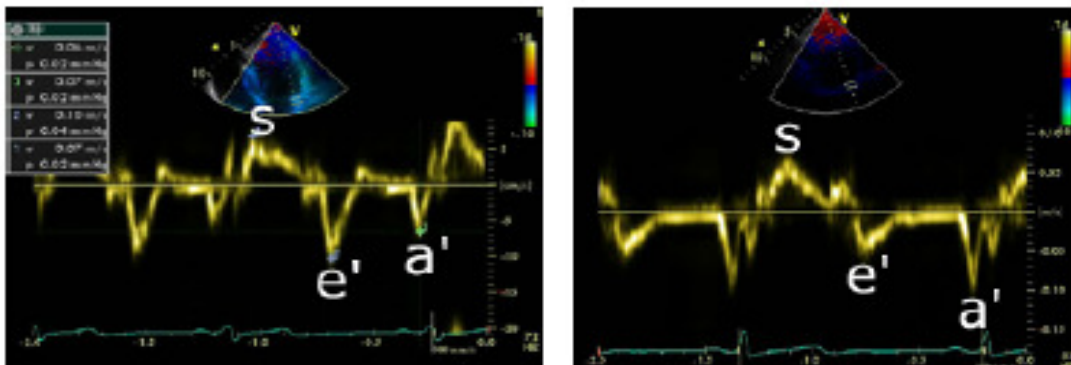


Abbildung 5: Mitralanulusgeschwindigkeit bei normaler diastolischer Funktion und diastolischer Dysfunktion.

Die Gewebedopplerechokardiographie ist eine Modifizierung der konventionellen Dopplertechnologie. Durch geänderte Filtereinstellungen können die kräftigeren, jedoch niedrigeren Geschwindigkeiten der Gewebesignale ( $\leq 15\text{cm/s}$ ) von den Blutflussignalen unterschieden und hervorgehoben werden.<sup>56</sup> Dargestellt werden bei der Gewebedopplerechokardiographie zur Überwachung der diastolischen Funktion vor allem die Bewegungen des lateralen Mitralanulus (Abbildung 4).<sup>73</sup> Bei dieser Messung können drei Wellen beobachtet werden: Eine antegrade systolische Welle (S) und zwei retrograde Wellen (E' = passive LV-Füllung; A' = Vorhofkontraktion)

(Abbildung 5).<sup>73</sup> Diese Wellen repräsentieren die Geschwindigkeit der Gewebeausdehnungen des linken Ventrikels entlang der langen Achse. Während der Systole wird also durch die Bewegung des Mitralanulus in Richtung Apex ein positiver Ausschlag erzeugt, währenddessen in der Diastole zwei negative Ausschläge registriert werden. Diese korrespondieren mit den E- und A-Wellen im Mitraleinflussprofil der Dopplerechokardiographie.<sup>75</sup> Zur Diagnose einer diastolischen Dysfunktion hat sich vorrangig die Berechnung des E/E'-Quotienten etabliert.<sup>76</sup> Dieser Index korreliert sehr stark mit dem linksventrikulären enddiastolischen Druck<sup>62,77,78</sup>, sowie auch mit dem Verschlussdruck der Lungengefäße (PCWP).<sup>78</sup> Durch die Division der beiden Parameter E und E' werden Störfaktoren wie das Alter des Patienten oder bestimmte Kinetiken der Ventrikelrelaxation eliminiert. Ein hoher E/E'-Quotient (>15) spricht also für einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdruck und somit für das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion.<sup>62</sup> Eine weitere Messung, welche man mittels Gewebedoppler erheben kann, ist die Erfassung der Myokarddeformation (Strain,  $\epsilon$ ) und der regionalen Deformationsgeschwindigkeit (Strain Rate, SR). Hierbei kann man Myokardverkürzungen und -verlängerungen sowie ihre Geschwindigkeiten während des Herzzyklus beobachten und somit die lokale Kontraktilität und Dehnbarkeit des Herzens genau beurteilen.<sup>79,80</sup> Eine starke Korrelation von Strain, Strain Rate und E/SR<sub>IVR</sub> (SR<sub>IVR</sub> = Strain Rate während der isovolumetrischen Relaxation) mit dem linksventrikulären enddiastolischen Druck konnte in Studien an Mensch und Tier nachgewiesen werden.<sup>81</sup> Ob die Erfassung dieser Messwerte auch bei Herztransplantierten von diagnostischer Bedeutung ist, wird derzeit noch diskutiert.<sup>82</sup>

## 1.6. Fragestellungen und Ziele

In der vorliegenden Studie wird die kardiale Morphologie und Funktion von herztransplantierten Patienten einerseits mittels kontrastmittelverstärkter Stressechokardiographie und andererseits mittels konventioneller sowie Gewebedopplerechokardiographie beurteilt. Die diagnostische und prognostische Wertigkeit, sowie die Sicherheit dieser Untersuchungen werden überprüft.

### **Folgende konkrete Fragestellungen wurden bearbeitet:**

1. Ist die kontrastmittelverstärkte Stressechokardiographie für den herztransplantierten Patienten sicher, oder kommt es durch die Kontrastmittelapplikation vermehrt

zu Komplikationen während der Untersuchung?

2. Hat die Kontrastmittelverstärkung langfristige Auswirkungen auf den klinischen Verlauf des Patienten und haben mehrfache Kontrastmittelgaben bei einem Patienten einen kumulativen Effekt hinsichtlich der zukünftigen Ereignisrate?
3. Führt die Kontrastmittelapplikation zu einer höheren prognostischen Wertigkeit der Stressechokardiographie im Vergleich zur nativen Untersuchung?
4. Lassen sich mit Hilfe der konventionellen Echokardiographie sowie der Gewebedopplerechokardiographie zuverlässige Aussagen über die linksventrikulären Relaxationseigenschaften des transplantierten Herzens treffen?  
Als Referenzmethode dient die koronarangiographische Untersuchung.
5. Haben echokardiographische Parameter, welche die diastolische Funktion des Herzens beschreiben, eine prognostische Aussagekraft für den weiteren klinischen Verlauf der herztransplantierten Patienten?
6. Ist die diastolische Funktion von der postoperativen Vorhofgröße und damit von der Operationsmethode der Herztransplantation abhängig?

## 2. METHODIK

Ziel der Arbeit war es, zu prüfen, inwieweit und unter welchen möglichen Nebenwirkungen eine Optimierung der Beurteilung der kardialen Morphologie und Funktion mittels kontrastmittelverstärkter Stressechokardiographie und Gewebedopplerechokardiographie bei herztransplantierten Patienten möglich ist. Bei positivem Studienergebnis könnte die Häufigkeit der invasiven Diagnostik, wie zum Beispiel die Herzkatheteruntersuchung, vermindert werden. Die Untersuchungen wurden in den Jahren 1999 -2008 durchgeführt.

### 2.1. Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 123 Patienten der Herztransplantationsambulanz der Medizinischen Klinik des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München in die Studie aufgenommen. Es handelte sich um ausschließlich orthotop herztransplantierte Patienten, die routinemäßig in der Transplantations-Ambulanz betreut und konsekutiv in die Studie eingeschlossen wurden. Je nach Fragestellung wurden unterschiedlich große Subgruppen gebildet. Insgesamt wurden 473 Stressechokardiogramme durchgeführt und dokumentiert. In den ersten Teil der Studie wurden als Vergleichsgruppe Patienten ohne Herztransplantation mit einbezogen. Bei diesen wurden insgesamt 715 Dobutamin-Stressechokardiogramme vorgenommen. Für die Beurteilung der diastolischen Funktion wurden bei 28 Patienten neben den transthorakalen Echokardiogrammen inklusive Gewebedoppler auch Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt. Nach 281 echokardiographischen Untersuchungen an Herztransplantierten wurde der klinische Verlauf nachbeobachtet und mit den echokardiographisch erhobenen Parametern korreliert. Außerdem wurden weitere 85 konventionelle und Gewebedopplerechokardiogramme an Patienten vorgenommen, deren postoperative linke Vorhofgröße bekannt war. Die Studie stellt eine Beobachtungsstudie dar und wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt.

### 2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Untersucht wurden im ersten Teil der Studie (Fragestellungen 1-3) nur Patienten mit Indikation für einen kardialen Ischämietest, die keine Kontraindikation gegen eine Applikation von Ultraschallkontrastmitteln während des Stressechokardiogramms aufwiesen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren alle Patienten volljährig und wurden über den Ablauf der Untersuchung sowie eventuelle Risiken aufgeklärt. Zur Teilnahme gaben die Patienten ihr schriftliches Einverständnis. Ausgeschlossen wurden Patienten mit bekannter Anaphylaxie oder Albuminallergie (bei Verwendung des Ultraschallkontrastmittels Optison®), Patienten mit stattgehabtem Apoplex oder Myokardinfarkt im vorangegangenen Monat. Ebenfalls ausgeschlossen waren Patienten mit instabiler AP oder schwerer Linksherzinsuffizienz (NYHA IV), sowie Patienten, denen eine Belastungsuntersuchung aus anderen gesundheitlichen Gründen nicht zuzumuten war.

In den Substudien, welche den klinischen Verlauf der herztransplantierten Patienten beschreiben (Fragestellungen 2 und 5), wurden solche Patienten eingeschlossen, die von uns kontinuierlich betreut wurden und in regelmäßigen Abständen zu Routine-Echokardiogrammen einbestellt wurden. Telefonisch bestand Kontakt zu den Patienten sowie im Todesfall zu deren betreuenden Hausärzten.

Für Fragestellung 4 wurden ausschließlich solche Patienten nach Herztransplantation mit in die Studie einbezogen, bei denen im Rahmen der Routinenachsorge eine Herzkatheteruntersuchung mit Messung des LVend vorgesehen war. Kontraindikationen waren nach Entscheidung des betreuenden Kardiologen instabile AP, schwere Linksherzinsuffizienz, akute Koronarsyndrome und auch schwere nichtkardiale Erkrankungen, wie beispielsweise fortgeschrittene Niereninsuffizienz, Zustand nach Apoplex oder ein schlechter Allgemeinzustand.

Der letzte Teil der Studie (Fragestellung 6) bezieht sich ausschließlich auf solche Patienten, die zeitnah nach ihrer Herztransplantation echokardiographisch untersucht wurden und deren linke postoperative Vorhofgröße festgehalten werden konnte.

### 2.1.2. Medikamente

Die Dobutamin-Stressechokardiographie wurde vormittags am nicht nüchternen Patienten durchgeführt. Die letzte Beta-Blocker-Einnahme lag mindestens 36 Stunden

zurück, da durch diese die chronotrope sowie ionotrope Wirkung von Dobutamin auf Beta-Rezeptoren reduziert wird.<sup>83,84</sup> Die Aussagekraft der Stressechokardiographie wäre somit deutlich beeinträchtigt. Andere antihypertensive Medikamente wurden wie gewohnt eingenommen. Alle Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine immunsuppressive Therapie und zeigten keinerlei Zeichen einer akuten Abstoßungsreaktion.

## 2.2. Stressechokardiographie

Alle Stressechokardiographien wurden von Ärzten mit langjähriger praktischer Erfahrung in nachfolgend beschriebener Technik durchgeführt.

### 2.2.1. Geräte- und Versuchsaufbau

Die Untersuchungen wurden in Linksseitenlage mit einem Ultraschallgerät Typ Vingmed System V bzw. VII (GE Vingmed Ultrasound, Horton, Norwegen) mit einem 1,7/3,4MHz Schallkopf durchgeführt. Die echokardiographischen Schnittbilder wurden mit einem S-VHS-Videorekorder auf handelsüblichen Videokassetten sowie digital gespeichert. Die auszuwertenden zweidimensionalen Sequenzen der EKG-getriggerten Herzzyklen wurden für die *Offline*-Analyse auf magnetooptischen Platten (MOD) gespeichert. Die Auswertung der Wandbewegungsstörungen erfolgte mit dem Programm Echopac (GE Vingmed Ultrasound, Horton, Norway). Alle Patienten erhielten vor der Untersuchung einen intravenösen Zugang mittels eines 18G- oder 20G-Venenverweilkatheters in eine Cubitalvene am rechten Arm, der mit einem Dreiweghahn konnektiert wurde. Zusätzlich zur 3-Kanal-EKG-Ableitung an der Ultraschallmaschine wurde ein 12-Kanal-EKG mit je 6 Brustwand- und Extremitätenableitungen aufgezeichnet.

#### 2.2.1.1. Zweidimensionale Echokardiographie

Während der Dobutamin-Stressechokardiographie wurden in Ruhe und unter Belastung folgende Aufnahmen in den üblichen standardisierten Schnittebenen jeweils nativ und mit Kontrastmittel dargestellt:

- Apikaler 4-Kammerblick, 2-Kammerblick, 3-Kammerblick

- Lange Achse links parasternal, kurze Achse links parasternal

Alle Untersuchungen erfolgten während der so genannten harmonischen Bildgebung mit optimierter Einstellung des mechanischen Index.

### 2.2.1.2. Harmonische Bildgebung

Bei der konventionellen Darstellung des Ultraschallbildes sendet und empfängt das Gerät einen Schall mit einer bestimmten Frequenz. Hierbei ist der empfangene Schall von deutlich geringerer Intensität als der ausgesendete, da das durchschallte Gewebe einen Teil der Energie in Wärme umwandelt. Bei der harmonischen Bildgebung (*harmonic imaging*) wird nicht nur die ausgesendete Fundamentalfrequenz empfangen, sondern auch Schall anderer, typischerweise eine Oktav darüber liegender Frequenz. Geräte, die das *harmonic imaging* unterstützen, empfangen also die Fundamentalfrequenz und die harmonischen Frequenzen. Für die weitere Verarbeitung werden diese dann von der Fundamentalfrequenz getrennt und separat verarbeitet.<sup>85-87</sup> Die Einführung dieser Technik führte zu einer leichteren Abgrenzbarkeit der Endokardlinien und somit zu einer besseren Beurteilbarkeit von Ultraschallbildern mit und auch ohne Kontrastmittelapplikation.<sup>88,89</sup>

## 2.3. Kontrastmittelverstärkte Stressechokardiographie

### 2.3.1. Kontrastmittelapplikation

Über den Dreiwegehahn des intravenösen Zugangs wurde jeweils in Ruhe und bei maximaler Belastung ein 0,5-1 ml Bolus eines frisch aufgeschüttelten lungengängigen Ultraschallkontrastmittels appliziert. Zwei verschiedene Kontrastmittel wurden, je nach Präferenz des Untersuchers, dazu eingesetzt. Anschließend wurde mit 5-10 ml 0,9%iger Kochsalzlösung nachgespült. Die Ultraschallbilder wurden zum Zeitpunkt optimaler Kontrastierung des linken Ventrikels, in der Regel 30-90 Sekunden nach der Kontrastmittelapplikation, aufgezeichnet.

### 2.3.2. Ultraschallkontrastmittel

Es wurden entweder das Ultraschallkontrastmittel SonoVue® (Bracco Diagnostics Inc., Princeton, NJ, USA) oder Optison® (Amersham Health, USA) verwendet. Beide sind kommerziell erhältliche Ultraschallkontrastmittel der zweiten Generation, lungengängig und führen nach Bolusapplikation zu einer mehrminütigen Signalverstärkung im Cavum der Ventrikel. Dazu wurde eine geeignete Geräteeinstellung mit einem niedrigen mechanischen Index ( $<0,5$ ) gewählt (Abbildung 6).<sup>50</sup>

#### 2.3.2.1. SonoVue®

SonoVue® (Bracco Diagnostics Inc., Princeton, NJ, USA) ist ein Vertreter der zweiten Kontrastmittelgeneration. Es besteht aus Schwefelhexafluorid-Mikrobläschen, welche durch eine Phospholipidhülle stabilisiert werden. Mit einem mittleren Durchmesser von  $2,5 \mu\text{m}$  wirken diese Bläschen als Reflektor für den Ultraschallstrahl und liefern ein besseres Echo als das umliegende Gewebe. Die Konzentration beträgt  $8 \mu\text{l}$  Mikrobläschen/ml SonoVue®. Pro Injektion wurde eine Dosis von  $0,5\text{-}1 \text{ ml}$  im Bolus appliziert.

#### 2.3.2.2. Optison®

Optison® (Amersham Health, USA) ist ein aus octafluorpropanhaltigen Humanalbumin-Mikrosphären in der Konzentration von  $5\text{-}8 \times 10^8$  Mikrosphären/ml bestehendes Kontrastmittel der zweiten Generation, das durch Sonikation aus einer Albuminlösung hergestellt wird. Hierbei wird eine 1%ige Humanalbuminlösung mit Hochfrequenzschall behandelt. So entstehen stabile Mikrobläschen mit einer Größe zwischen  $2$  und  $4,5 \mu\text{m}$ . Durch das gegenüber Luft höhere Molekulargewicht von  $188 \text{ g/mol}$  des enthaltenen Gases ist Optison® im Blut schlecht löslich und bewirkt einen lang anhaltenden Kontrasteffekt. Die pro Bolus applizierte Dosis betrug  $0,3\text{-}0,5 \text{ ml}$ .



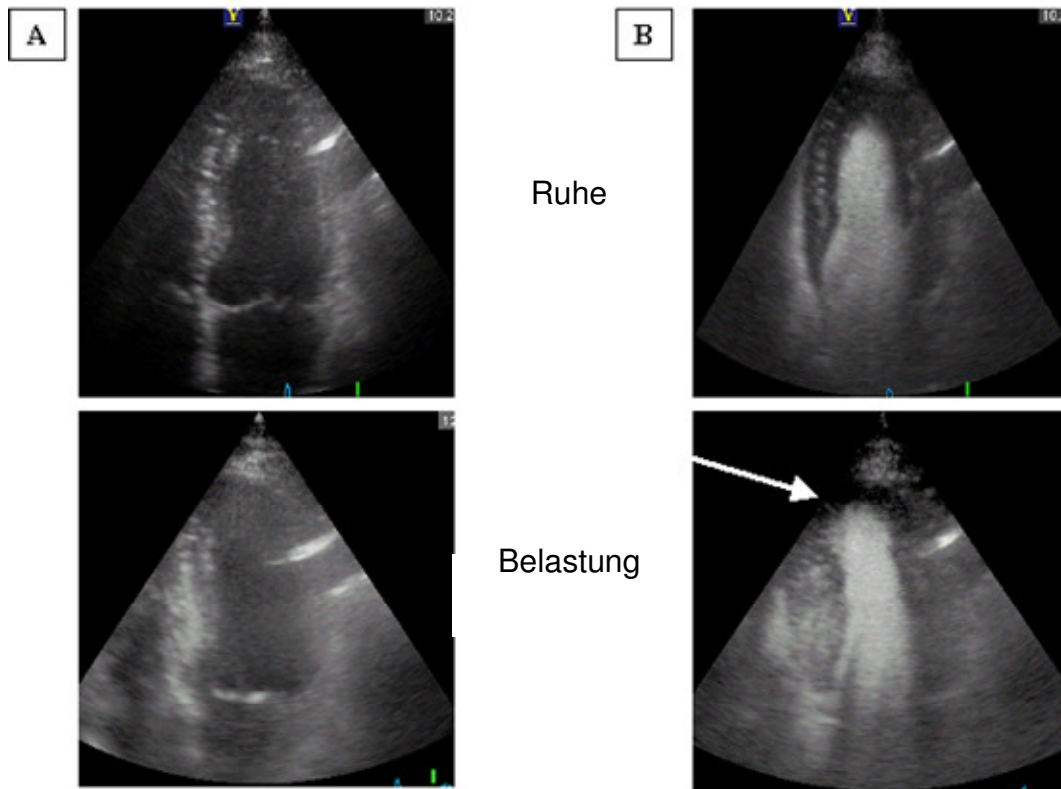


Abbildung 6: Darstellung der Endokarddelineation ohne (A) und mit (B) Kontrastmittelverstärkung während Ruhe (oben) bzw. Belastung (unten).

## 2.4. Pharmakologische Wirkung von Dobutamin auf das kardiovaskuläre System

Dobutamin ist ein synthetisch hergestelltes Katecholamin, das sich von Dopamin durch eine stärkere inotrope Wirkung auf das Herz und eine schwächere Wirkung auf das periphere Gefäßsystem unterscheidet.<sup>90</sup> Es stimuliert sowohl  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -, als auch  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren. Bei niedriger Dosierung (2,5-10 $\mu$ g/kgKG/min) erhöht Dobutamin vor allem die Inotropie des Herzens, was auf die Aktivierung von  $\alpha_1$ - und  $\beta_1$ -Rezeptoren des Myokards zurückzuführen ist. Höhere Dosen von Dobutamin hingegen verursachen durch eine  $\alpha_1$ -Rezeptor-Stimulation ein kontinuierliches Ansteigen der Herzfrequenz. Diese positiv chronotropen und inotropen Effekte erhöhen die kardiale Auswurfraction. Außerdem löst die zusätzliche Aktivierung von  $\beta_2$ -Rezeptoren eine periphere Vasodilatation aus, welche aber durch den antagonistischen Effekt der  $\alpha_1$ -vermittelten Vasokonstriktion und das Ansteigen der kardialen Ejektionsfraction nicht zu einem Blutdruckabfall führt. Insgesamt wird eher ein leichter Anstieg des

Blutdrucks beobachtet. Durch die gesteigerte Herzfrequenz und Kontraktilität des Myokards benötigt der Herzmuskel eine erhöhte Sauerstoffversorgung. Diese wird beim gesunden Herzen erreicht, indem die Koronargefäße sekundär dilatieren und somit der Blutfluss im gesamten Herzen erhöht wird. Zusätzlich verstärkt Dobutamin diesen Effekt durch eine geringe direkte vasodilatierende Wirkung. In Regionen, die von signifikant stenosierte Gefäßen versorgt werden sollen, kann der erhöhte Sauerstoffbedarf nicht durch die entsprechend höhere Perfusion gedeckt werden. Dies führt zum sogenannten *steal* Effekt, welcher eine Umverteilung des Blutflusses zu Gunsten der von nicht-stenosierte Gefäßen versorgten Myokardareale verursacht. Die minderperforationsbedingte Ischämie hat in den entsprechenden Myokardabschnitten Wandbewegungsstörungen zur Folge, welche echokardiographisch erfasst werden können. Folglich dient die Dobutamin-Stressechokardiographie dazu, minderversorgte Myokardareale, welche in Ruhe noch nicht pathologisch auffällig sind, unter Belastung zu identifizieren.<sup>91-93</sup>

## 2.5. Protokoll der Dobutamin-Stressechokardiographie

Nachdem die echokardiographische Beurteilung des Herzens in Ruhe erfolgte, wurde dem Patienten zur Belastung intravenös Dobutamin appliziert. Dies erfolgte über einen Perfusor vom Typ Secura FT der Firma B. Braun. Die Startdosis betrug beim herztransplantierten Patienten  $5\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$  und wurde nach jeweils 5 Minuten um  $5\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$  erhöht. Beim nicht-transplantierten Patienten wurde mit einer Dosis von  $10\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$  begonnen und nach jeweils 3 Minuten wurde diese um  $10\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$  erhöht. Die Untersuchung wurde im *Second Harmonic Imaging* Modus durchgeführt. Falls eine Kontrastmittelapplikation vorgenommen wurde, so erfolgte diese einmal in Ruhe und einmal bei maximaler Belastung. Nach jeder dieser Applikationen wurde mit 5-10ml 0,9%iger Kochsalzlösung nachgespült. Während jeder Belastungsstufe wurden ein 12-Kanal-EKG abgeleitet, die Herzfrequenz ausgezählt, sowie der Blutdruck nach Riva-Rocci gemessen. Auf jeder Belastungsstufe wurden jeweils die Schnittbilder als Bildschleifen im *Second Harmonic Imaging* Modus sowohl digital als auch auf Videobändern aufgezeichnet. Beendet wurde die Belastung, sobald entweder die Maximaldosis von  $40\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$  erreicht war und – bei nicht transplantierten Patienten - zusätzlich eventuell bis zu 4x 0,25 mg Atropin

intravenös verabreicht worden waren, oder die altersabhängige maximale Belastungsfrequenz erzielt wurde.

Diese Frequenz errechnete sich nach folgender Formel:

$$\underline{(220 - \text{Lebensjahre}) \times 0,85}$$

Weitere Abbruchkriterien für die Belastung waren:

- Belastungsinduzierte Wandbewegungsstörungen (WBST)
- Typische pectanginöse Beschwerden
- Blutdruckanstieg auf > 250/115 mmHg
- Symptomatischer systolischer Blutdruckabfall > 20mmHg
- Abfall oder fehlender adäquater Anstieg der Herzfrequenz
- Schwere Herzrhythmusstörungen

Nach Beendigung der Belastung wurden erneut Herzfrequenz, Blutdruck und EKG sofort, sowie nach einer Erholungsphase von 5-10 Minuten in Ruhe dokumentiert. Der Patient wurde aufgrund möglicher Nebenwirkungen der Kontrastmittelgabe noch bis 30 Minuten nach Erreichen der Ruhe-Herzfrequenz beobachtet und in stabilem körperlichem Zustand wieder entlassen (Abbildung 7,8).

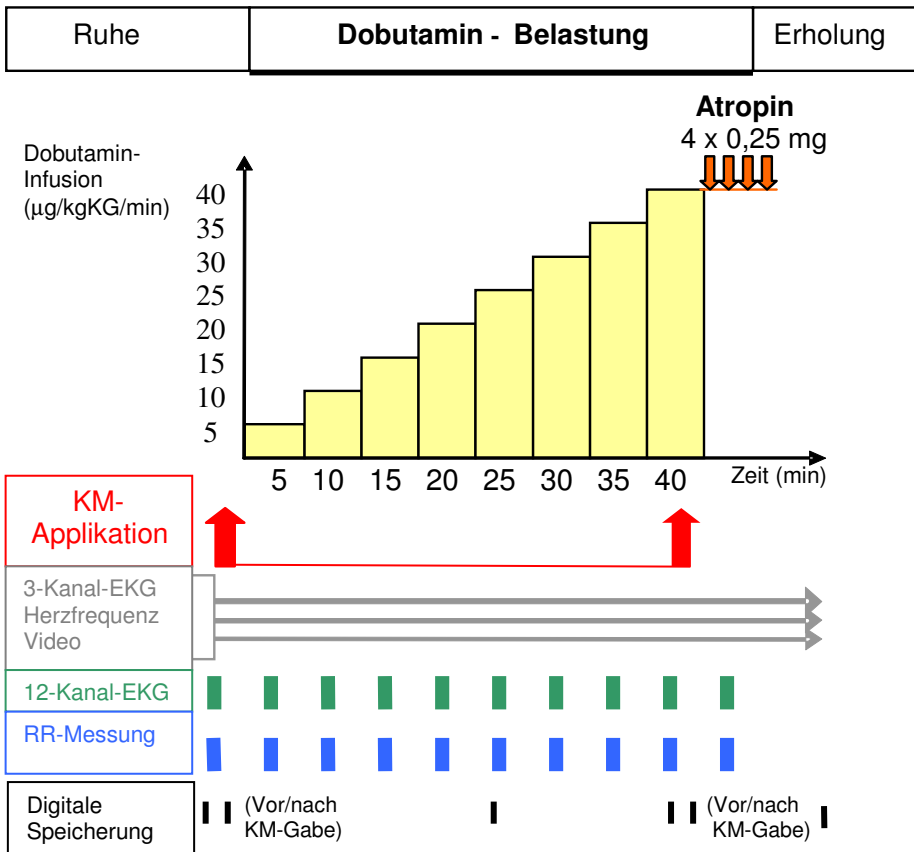


Abbildung 7: Schematischer Ablauf der Dobutamin-Stressechokardiographie-Untersuchung beim Herztransplantierten.

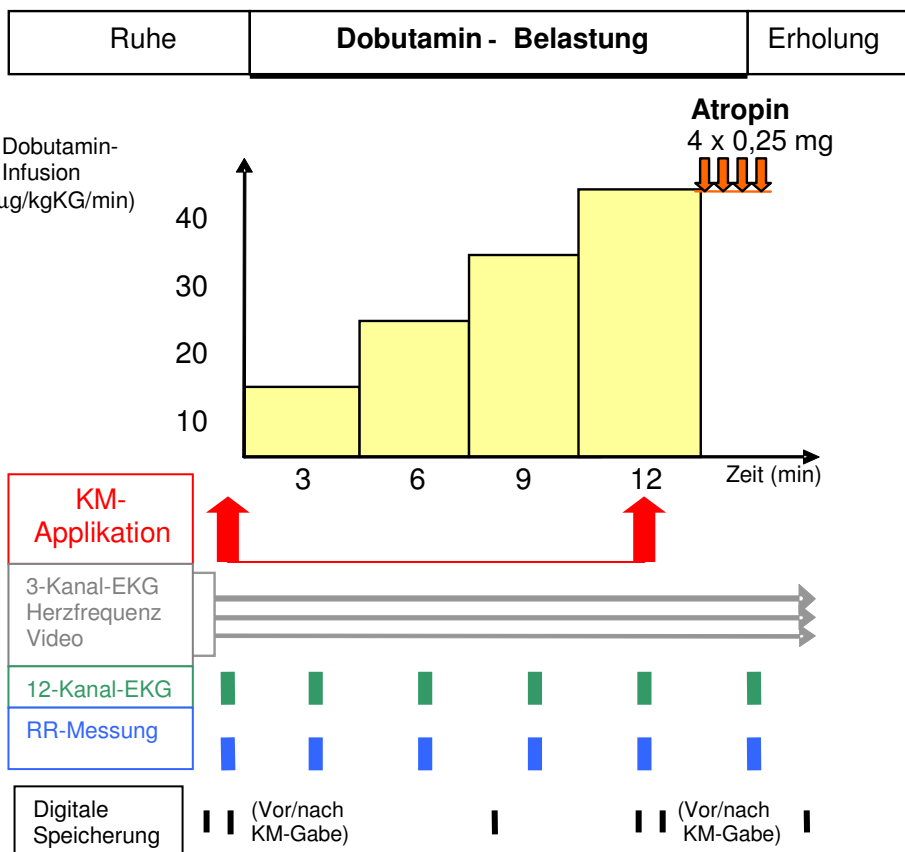


Abbildung 8: Schematischer Ablauf der Dobutamin-Stressechokardiographie-Untersuchung beim nicht-transplantierten Patienten.

## 2.6. Methodischer Ansatz zur Stressechokardiographie

Im ersten Teil dieser Arbeit (Fragestellungen 1-3) soll die Frage geklärt werden, ob die Kontrastmittelapplikation während der Stressechokardiographie negative Auswirkungen auf das Wohlbefinden des Patienten hat. Hierzu wurden einerseits kurzfristige Nebenwirkungen beobachtet, die während und kurz nach der Stressechokardiographischen Untersuchung auftraten (Fragestellung 1). Andererseits wurden die Patienten in ihrem Langzeitverlauf beobachtet und etwaige Ereignisse dokumentiert (Fragestellung 2). Es wurden sowohl herztransplantierte als auch nicht-herztransplantierte Patienten untersucht. Abschließend soll überprüft werden, ob die kontrastmittelverstärkte Stressechokardiographie beim Herztransplantierten eine diagnostische, sowie prognostische Aussagekraft besitzt (Fragestellung 3).

### 2.6.1. Anzahl kurzzeitiger Komplikationen während der Stressechokardiographie: Native vs. kontrastmittelverstärkte Untersuchung

Während eines Stressechokardiogramms können kurzfristige Nebenwirkungen auftreten, welche nach Beendigung der Untersuchung wieder abklingen. Um zu untersuchen, ob diese von einer Kontrastmittelgabe abhängig sind, wurden alle auftretenden Komplikationen, sowohl bei nativer als auch bei kontrastmittelverstärkter Stressechokardiographie, schriftlich dokumentiert.

Folgende Nebenwirkungen wurden festgehalten:

1. Angina pectoris (keine, gering/fraglich, deutlich/typisch)
2. Herzrhythmusstörungen (keine, supraventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie/Flimmern; Patienten, die sowohl supraventrikuläre als auch ventrikuläre Extrasystolen aufwiesen, wurden zur Gruppe der ventrikulären Extrasystolen gezählt)
3. Systolischer Blutdruckabfall (Anstieg/normal, leichter (<20mmHg), starker (>20mmHg) RR-Abfall)
4. Weitere Komplikationen (Keine, Nausea, Tod, sonstige: Kopfschmerzen, „Unwohlsein“, Dyspnoe, „Kloßgefühl“ im Hals...)

Die Anzahl der auftretenden Nebenwirkungen bei nativer Untersuchung wurde mit der entsprechenden Anzahl bei kontrastmittelverstärkter Untersuchung verglichen. SonoVue® und Optison® wurden dabei jeweils gesondert beobachtet. Somit konnte

überprüft werden, ob es bei Kontrastmittelapplikation mit SonoVue® bzw. Optison® signifikant häufiger zur Entstehung von Nebenwirkungen kommt. Diese Gegenüberstellung von nativer und kontrastmittelverstärkter Stressechokardiographie wurde sowohl bei den herztransplantierten, als auch bei den nicht-transplantierten Patienten vorgenommen.

### 2.6.2. Langzeitauswirkungen der kontrastmittelverstärkten Stressechokardiographie

Bei allen herztransplantierten Studienpatienten wurde der klinische Verlauf dokumentiert. Beginn der klinischen Beobachtung war jeweils der Zeitpunkt der ersten analysierten Dobutamin-Stressechokardiographie. Die klinische Beobachtung endete mit dem Eintritt des Todes oder der zuletzt erfassten Untersuchung des Patienten.

Ereignisse folgender Kategorien wurden festgehalten:

1. Myokardinfarkt
2. Koronarangiographische Intervention (Perkutane transluminale Coronarangioplastie, Stent)
3. Retransplantation
4. Tod kardialer Ursache
5. Tod nicht-kardialer Ursache

Alle Patienten wurden je nach Anzahl und Art der Kontrastmittelapplikationen in verschiedene Gruppen aufgeteilt. So konnte auch die mögliche kumulative Auswirkung einer mehrfachen Kontrastmittelgabe bei demselben Patienten untersucht werden.

Um die Ereignisraten der verschiedenen Gruppen möglichst effektiv miteinander vergleichen zu können, wurden Kreuztabellen erstellt, sowie Events und Todesfälle mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven aufgezeichnet.

### 2.6.3. Prognostische Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Stressechokardiographie nach Herztransplantation

Um Aussagen über die prognostische Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Stressechokardiographie treffen zu können, wurden die Untersuchungen an herztransplantierten Patienten je nach Untersuchungsergebnis und Kontrastmittelgabe in 4 Gruppen aufgeteilt:

1. Pathologisches Stressecho mit Kontrastmittelapplikation
2. Pathologisches natives Stressecho
3. Nicht-pathologisches Stressecho mit Kontrastmittelapplikation
4. Nicht-pathologisches natives Stressecho

Aus jeder einzelnen Gruppe wurden die Patienten in ihrem Langzeitverlauf beobachtet und eventuelle Ereignisse (siehe 2.6.2.) wurden festgehalten. Anhand von Kreuztabellen konnten die Ereignisraten miteinander verglichen werden und es wurden Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte sowie Testgenauigkeit sowohl für die native als auch für die kontrastmittelverstärkte Stressechokardiographie berechnet. Außerdem wurden Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von Events angelegt. Um besonders auf die prognostische Aussagekraft der kontrastmittelverstärkten Stressechokardiographie innerhalb der ersten Jahre nach der Untersuchung einzugehen, wurde zusätzlich die 1-, 2- und 3-Jahres-Eventrate nach der initialen echokardiographischen Untersuchung bestimmt.

## 2.7. Transthorakale Echokardiographie und Gewebedoppler

Für die weiteren Abschnitte der vorliegenden Arbeit wurden Echokardiogramme an herztransplantierten Patienten durchgeführt und sowohl konventionelle Parameter als auch Gewebedoppler-Parameter wurden dokumentiert.

### 2.7.1. M-Mode

Viele echokardiographische Messungen wurden im M-Mode durchgeführt. Hierbei werden nur die im Ultraschallbündel hintereinander liegenden Strukturen und ihre Bewegungen in der Längsachse des Schallstrahls dargestellt. Dieses Verfahren gibt somit den Abstand von Grenzflächen „eindimensional“ wieder. Messungen in der M-Mode-Technik werden entsprechend der „Leading-edge-Methode“ vorgenommen. Das bedeutet, dass jeweils von der Vorderkante einer Echolinie zur Vorderkante der anderen Echolinie gemessen wird.<sup>94</sup>

## 2.7.2. Echokardiographisch erhobene Parameter

Während der echokardiographischen Standarduntersuchung wurden folgende Messwerte festgehalten: Als erstes wurde in der parasternal langen Achse im M-Mode der linke Vorhofdurchmesser (LA), die enddiastolische Hinterwanddicke (LHWed), die interventrikuläre Septumdicke (IVS) und der rechte Ventrikel (RVed) ausgemessen. Außerdem wurde der Durchmesser des linken Ventrikels endsystolisch (LVes) sowie enddiastolisch (LVed) bestimmt. Aus diesen beiden Werten lässt sich die prozentuale systolische Durchmesserverkürzung (Fractional shortening, FS) mit der Formel  $\frac{LVed - LVes}{LVed} \times 100$  berechnen. Weitere wichtige Messungen wurden im Vier- und Fünf-Kammer-Blick vorgenommen. Es wurden hier vorerst Mitralklappe-, Trikuspidal- und Aortenklappe betrachtet und mittels Color-Doppler-Modus nach einer eventuellen Insuffizienz gesucht. Falls sich ein Regurgitationsjet zeigte, wurde der maximale Rückfluss im Continuous-Wave-Doppler (CW) ausgemessen und es konnte die Stärke der Klappeninsuffizienz beurteilt werden. An der Trikuspidalklappe wurde zusätzlich der Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof bestimmt (TK-Pmax RV/RA). Nachfolgend wurde das transmitrale Einstromprofil abgeleitet. Dazu wurde der gepulste Doppler (PW) entsprechend der Empfehlung von Köhler und Tataru zwischen die geöffneten Mitralsegel platziert und die Flusskurve abgeleitet.<sup>71</sup> Es wurde, wie in 1.5.3.1. beschrieben, die maximale Flussgeschwindigkeit der frühdiastolischen Relaxation (E) und der durch die Vorhofkontraktion bedingten A-Welle (A) ermittelt. Im Anschluss wurde das Verhältnis aus E-Welle und A-Welle (E/A) gebildet. Aus dem gleichen Flussprofil wurde auch die Dezelerationszeit der E-Welle (DT) bestimmt. Zur Messung der isovolumetrischen Relaxationszeit (IVRT) im Fünf-Kammer-Blick wurde das Messvolumen des PW-Dopplers so zwischen Mitralklappe und linksventrikulären Ausflusstrakt positioniert, dass gleichzeitig das transmitrale Einstrom- und das transaortale Ausflussprofil erfasst wurden. Dabei entspricht die IVRT der Zeitspanne zwischen Schluss der Aortenklappe und Öffnung der Mitralklappe. In der Flusskurve ist dies die Zeitspanne zwischen dem vollständigen Sistieren des transaortalen Ausflusses und dem Beginn des transmitralen Einstroms (Abbildung 9).



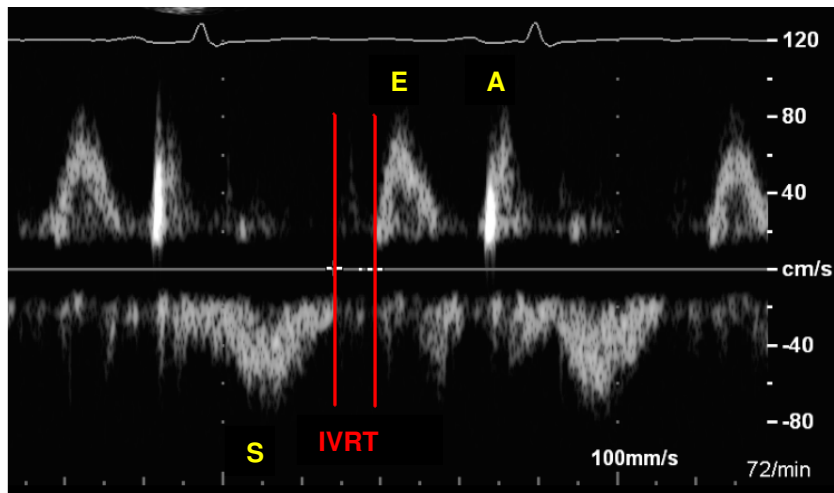


Abbildung 9: Bestimmung der IVRT im CW-Doppler. E: Transmitrale E-Welle; A: Transmitrale A-Welle; S: Transaortaler Ausstrom; IVRT: Isovolumetrische Relaxationszeit.

Danach wurde mit Hilfe des Farbdopplers die rechte obere Pulmonalvene dargestellt und das Messvolumen des PW-Dopplers in das sichtbare Fluss-Signal der Pulmonalvene gelegt. Somit konnten der diastolische (PVdiast) und systolische (PVsyst) Spitzenfluss der Pulmonalvene ermittelt werden. Des Weiteren konnte im Vier-Kammer-Blick mit Hilfe der biplanen Scheibchensummationsmethode nach Simpson die Auswurfsfraktion (EF) bestimmt werden. Hierbei werden endsystolische sowie enddiastolische LV-Flächen planimetriert, das heißt mit dem Trackball des Echo-Gerätes umfahren und daraus die EF berechnet.<sup>94</sup> Am Ende der Untersuchung wurde das Gerät in den Gewebedopplermodus (Tissue Doppler Imaging, TDI) umgeschaltet und es konnten die Bewegungen und Spitzengeschwindigkeiten des Mitralklappenannulus registriert werden. Wie in 1.5.3.2. erwähnt wurden hierbei die Parameter E´ während der passiven LV-Füllung und die A´ während der Vorhofkontraktion aufgezeichnet. Es wurde dann der Quotient aus E und E´ gebildet. Zusätzlich wurde die maximale Wandgeschwindigkeit am lateralen Klappenring des rechten Ventrikels gemessen (RVtviolat).

## 2.8. Methodischer Ansatz zur Bestimmung der diastolischen Funktion nach Herztransplantation und Untersuchung zu deren prognostischem Nutzen

In diesem Abschnitt der Studie soll geprüft werden, ob die transthorakale Echokardiographie in Verbindung mit der Gewebedopplertechnik, eine adäquate Methode zur

Charakterisierung der linksventrikulären Relaxationseigenschaften und somit des Füllungsdruckes des transplantierten Herzens ist. Als Referenzmethode wurde hierzu die invasive Messung hinzugezogen. Bei allen Patienten, bei denen im Rahmen der Routineuntersuchung eine Herzkatheteruntersuchung mit Lävokardiographie erfolgte (n=28), wurden end-expiratorisch mehrere Zyklen der linksventrikulären Druckkurve aufgezeichnet. Daraus konnte der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVend) als ein wichtiger Parameter der diastolischen Herzfunktion ermittelt werden. Je nach Höhe des gemessenen LVend wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt:

1. Patienten mit niedrigem LVend ( $LVend \leq 16,5$  mmHg bzw.  $16,0$  mmHg)
2. Patienten mit hohem LVend ( $LVend > 16,5$  mmHg bzw.  $16,0$  mmHg)

Der Grenzwert von 16 mmHg wurde in vorherigen Studien als Indikator für eine vorliegende diastolische Funktionsstörung empfohlen.<sup>62</sup> Möglichst zeitnah wurde das Echokardiogramm durchgeführt. Alle in 2.7.2. bereits erwähnten echokardiographischen Parameter, welche unter anderem die diastolische Funktion des transplantierten Herzens beschreiben, wurden dokumentiert. Es konnte daraufhin untersucht werden, ob die Patienten mit einem mittels Herzkatheter diagnostiziertem hohem linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdruck und somit einer belegten Relaxationsstörung des linken Ventrikels Veränderungen der echokardiographischen Parameter, v. a. der des Gewebedopplers, aufzeigen. Des Weiteren wurde der Einfluss dieser Messwerte auf den zukünftigen klinischen Verlauf der herztransplantierten Patienten beobachtet.

## 2.9. Methodischer Ansatz zur Beurteilung der diastolischen Funktion und Prognose in Abhängigkeit von der früh postoperativen Vorhofmorphologie

Bei einer Reihe von Patienten war es möglich, die erste auf die Herztransplantation folgende echokardiographische Untersuchung, welche auf einer handelsüblichen S-VHS-Videokassette gespeichert war, nochmals auszuwerten. Dabei wurden am linken Vorhof in verschiedenen Schnittebenen jeweils am Ende der Systole, kurz vor dem Öffnen der Mitralklappe, folgende Messungen durchgeführt:

1. Vorhofdurchmesser im B-Mode der parasternalen langen Achse (LA)
2. Längs- und Querachse des linken Vorhofs im 4-Kammerblick (LAlängs, LAquer)

Aus diesen Parametern konnte das linke Vorhofvolumen (LAvol) mit Hilfe der Formel zur Berechnung eines Kugelvolumens nach Archimedes (um 287 v. Chr.) annäherungsweise bestimmt werden:

$$\underline{LAvol = [(\pi/6) \times LA \times LA_{quer} \times LA_{längs}] / 1000}$$

Nach Ermittlung des Medians der verschiedenen Vorhofvolumina wurden folgende zwei Gruppen gebildet:

1. Patienten mit großem Vorhof (LAvol > 73,3 ml)
2. Patienten mit relativ kleinem Vorhof (LAvol ≤ 73,3 ml)

Um feststellen zu können, ob die unterschiedlichen Vorhofvolumina wie vermutet durch die Herztransplantation bedingt wurden und nicht von individuellen Körpergrößen und –gewichten der Patienten abhängig waren, wurden die Körperoberflächen der Patienten der beiden Kollektive berechnet und auf Unterschiede überprüft. Die Abschätzung der Körperoberfläche (KOF) erfolgte nach der Mosteller-Formel<sup>95</sup>:

$$\underline{KOF = [(Körpergröße (cm) \times Körpermasse (kg))/3600]^{1/2}}$$

Daraufhin wurden an jedem dieser Patienten eine oder mehrere echokardiographische Untersuchungen mit Gewebedoppleraufnahmen zur Bestimmung der diastolischen Funktion durchgeführt. Schließlich sollen die in 2.7.2. erwähnten echokardiographisch erhobenen Parameter der beiden Gruppen miteinander verglichen werden und es soll beantwortet werden, ob die Patienten mit dem größeren Vorhof eine signifikant unterschiedliche diastolische Funktion aufweisen als Patienten mit kleineren Vorhöfen.

## 2.10. Statistische Analyse

Als Datenbank dienten die Programme Filemaker Pro™ von Apple Computer Inc. und Excel™ von Microsoft. Alle statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS 15.0 durchgeführt. Häufigkeiten wurden als n (%) angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Mittelwert und Standardabweichung beschrieben und wurden mit dem Mann-Whitney U-Test auf statistisch signifikante Unterschiede getestet. Lagen mehr als zwei zu vergleichende unabhängige Stichproben vor, so wurden diese mittels Kruskal-Wallis-Test auf signifikante Unterschiede überprüft. Nominale Variablen erscheinen in Tabellen als n (%) und wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Unterschiede zwischen den Gruppen überprüft. Die Sensitivität (=Testpositive von allen Positiven), Spezifität (=Testnegative von allen Negativen),

positiv prädiktiver Wert (=richtig Positive von Testpositiven), negativ prädiktiver Wert (=richtig Negative von Testnegativen) und die diagnostische Treffgenauigkeit (=richtig Positive + richtig Negative geteilt durch alle Untersuchten) der Dobutamin-Stressechokardiographie wurden nach den Standarddefinitionen berechnet. Zur Beurteilung und zum Vergleich der diagnostischen Wertigkeit verschiedener echokardiographischer Messungen wurden die Flächen unter den entsprechenden Receiver operating characteristic (ROC)-Kurven ermittelt.<sup>96</sup> Für die Beobachtung des Langzeitverlaufs der herztransplantierten Patienten nach stressechokardiographischer Untersuchung mit und ohne Kontrastmittelgabe wurden jeweils Kaplan-Meier-Überlebenskurven angelegt und mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen. Ein *P*-Wert von kleiner oder gleich 0,05 wurde als statistisch signifikant erachtet.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Kurzfristige Verträglichkeit der Stressechokardiographie mit vs. ohne Kontrastmittelgabe

##### 3.1.1. Patientencharakteristika (HTX und NHTX)

Für diesen Teil der Studie wurden insgesamt 1 188 Dobutamin-Stressechokardiogramme (DSE) im Zeitraum von Mai 1999 bis Februar 2008 durchgeführt. Davon wurden 473 (39,8%) Untersuchungen an 123 Herztransplantierten (HTX) und 715 (60,2%) Untersuchungen an 586 Patienten ohne Herztransplantation (NHTX) vorgenommen. Keiner der Patienten verstarb während der Untersuchung.

##### **HTX-Patienten:**

Das durchschnittliche Alter der 123 HTX-Patienten betrug 58 Jahre. Die Herztransplantation lag zum Untersuchungsdatum im Mittel 9 Jahre zurück. Es wurden 90 (19,0%) Stressechokardiogramme an Frauen und 383 (81,0%) an Männern durchgeführt. Kontrastmittel wurde während 197 (41,6%) Untersuchungen appliziert. Die Restlichen (58,4%) erfolgten in nativer Bildgebung. Der Beobachtungszeitraum betrug im Mittel 2 Jahre und maximal 7 Jahre (für Überlebende). Der zeitliche Abstand zwischen zwei durchgeführten DSE am gleichen Patienten lag durchschnittlich bei 1 Jahr. Der mittlere Kreatininwert im Serum der HTX-Patienten lag bei  $2,2 \pm 1,7$  mg/dl: der Großteil der Patienten hatte somit eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz (Tabelle 2). Im Vergleich fiel auf, dass die HTX-Patienten, die mit SonoVue® untersucht wurden, zum Zeitpunkt des DSE signifikant älter waren als die nativ untersuchten Patienten. Außerdem lag die Transplantation der SonoVue®-Patienten signifikant länger zurück als die der nativen Kontrollgruppe. Das Spenderorgan der Optison®-Patienten hingegen war signifikant jünger als das der nativen Gruppe. Bei der Gegenüberstellung der Anzahl der adäquat nach der Herzfrequenz ausbelasteten Patienten zeigt sich, dass die Patienten mit SonoVue®-Applikation signifikant häufiger ausbelastet wurden als die nativ untersuchten Patienten und diese wiederum signifikant häufiger die Zielfrequenz erreichten, als die Optison®-Gruppe (Tabellen 3a, 3b).

### NHTX-Patienten:

An den 586 NHTX-Patienten wurden insgesamt 715 DSE durchgeführt. Diese Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt. 229 (32,0%) DSE wurden an Frauen durchgeführt und 486 (68,0%) an Männern. Eine Kontrastmittelapplikation erfolgte bei 413 (57,8%) Untersuchungen. Die Restlichen (42,2%) wurden ohne Kontrastmittel durchgeführt (Tabelle 2). Auch hier fiel bei der Gegenüberstellung der Patienten auf, dass diejenigen, die während der Untersuchung Optison® erhielten, signifikant weniger ausbelastet wurden als die native Kontrollgruppe. Außerdem war die native Patientengruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung signifikant älter als die Optison®-Patienten. Bei der Beobachtung der restlichen Patientencharakteristika lies sich kein signifikanter Unterschied feststellen (Tabellen 3c, 3d).

	<u>HTX-Patienten</u>	<u>NHTX-Patienten</u>
<b>Anzahl von Stressechokardiographien</b>	<b>473</b>	<b>715</b>
Frauen	90 (19,0%)	229 (32,0%)
Männer	383 (81,0%)	486 (68,0%)
Alter, Jahre	58,0 ± 10,4	62,3 ± 11,0
<b>Patientencharakteristika:</b>		
Jahre seit Transplantation	9,0 ± 5,0	-----
Untersuchungszeitraum, Jahre	2,0 ± 2,1	-----
Kreatininwert, mg/dl	2,2 ± 1,7	-----
<b>DSE:</b>		
Maximal erreichte Herzfrequenz (1/min)	140,4 ± 12,1	136,6 ± 14,3
Maximale Dobutamindosis (µg/kgKG)	23,2 ± 7,9	33,8 ± 8,2
Patienten, die die Zielfrequenz erreichten	356 (75,3%)	522 (73,0%)
<b>Native Untersuchungen</b>	<b>276 (58,4%)</b>	<b>302 (42,2%)</b>
<b>Kontrastmittelapplikationen</b>	<b>197 (41,6%)</b>	<b>413 (57,8%)</b>
Optison®	86 (18,2%)	112 (15,7%)
SonoVue®	111 (23,5%)	293 (41,0%)
Andere Kontrastmittel	-----	8 (1,1%)

Tabelle 2: Charakteristika der Patienten (HTX und NHTX).

	<b>NATIV (n=276)</b>	<b>SONOVUE® (n=111)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
<b>Kreatinin, mg/dl</b>	2,2 ± 1,7	2,1 ± 1,7	0,414
<b>Alter, Jahre</b>	56,9 ± 10,8	61,6 ± 9,7	<0,001
<b>Jahre seit Transplantation</b>	8,8 ± 4,8	10,5 ± 5,5	0,009
<b>Patienten, die die Zielfrequenz erreichen</b>	200 (72,5%)	97 (87,4%)	<0,001

Tabelle 3a: Charakteristika der HTX-Patienten: Nativ vs. SonoVue®.

	<b>NATIV (n=276)</b>	<b>OPTISON® (n=86)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
<b>Kreatinin, mg/dl</b>	2,2 ± 1,7	2,2 ± 1,6	0,107
<b>Alter, Jahre</b>	56,9 ± 10,8	57,1 ± 8,8	0,728
<b>Jahre seit Transplantation</b>	8,8 ± 4,8	7,5 ± 4,3	0,048
<b>Patienten, die die Zielfrequenz erreichen</b>	200 (72,5%)	53 (61,6%)	0,025

Tabelle 3b: Charakteristika der HTX-Patienten: Nativ vs. Optison®.

	<b>NATIV (n=302)</b>	<b>SONOVUE® (n=293)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
<b>Alter, Jahre</b>	62,4 ± 10,9	63,3 ± 10,9	0,387
<b>Patienten, die die Zielfrequenz erreichen</b>	222 (73,5%)	233 (79,5%)	0,105

Tabelle 3c: Charakteristika der NHTX-Patienten: Nativ vs. SonoVue®.

	<b>NATIV (n=302)</b>	<b>OPTISON® (n=112)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
<b>Alter, Jahre</b>	62,4 ± 10,9	59,2 ± 11,2	0,007
<b>Patienten, die die Zielfrequenz erreichen</b>	222 (73,5%)	60 (53,6%)	<0,001

Tabelle 3d: Charakteristika der NHTX-Patienten: Nativ vs. Optison®.

### 3.1.2. Nebenwirkungen des nativen und kontrastmittelverstärkten Stressechokardiogramms

Bei den oben aufgelisteten Stressechokardiogrammen wurden die vom Patienten erfragbaren, durch klinische Untersuchung sowie durch EKG und Blutdruckmessung feststellbaren Nebenwirkungen dokumentiert. Es konnten dann je nach Kontrastmittelapplikation verschiedene Vergleichsgruppen aufgestellt werden. Dabei wurden

jeweils die Nebenwirkungen während kontrastmittelverstärkter Untersuchung mit denen während nativer Untersuchung quantitativ miteinander verglichen. Im Folgenden werden diese einander gegenübergestellt.

### 3.1.2.1. Natives vs. SonoVue®-verstärktes Stressechokardiogramm bei herztransplantierten Patienten

Bei den HTX-Patienten wurden die auftretenden Nebenwirkungen während des nativen DSE quantitativ mit den Nebenwirkungen während des mit SonoVue® unterstützten DSE verglichen. Es wurden pectanginöse Beschwerden, Herzrhythmus, Blutdruck und weitere Komplikationen, wie zum Beispiel Übelkeit, festgehalten. Außerdem wurde jeweils das Ergebnis des DSE dokumentiert.

#### **Pectanginöse Beschwerden:**

Aufgrund der Denervation des Spenderorgans ist zu Beginn darauf hinzuweisen, dass HTX-Patienten überwiegend keine typische Angina pectoris empfinden. Bei den nativen stressechokardiographischen Untersuchungen berichteten 4 (1,4%) von 276 Patienten von deutlichen und 3 (1,1%) Patienten von geringen angina-pectoris-artigen Schmerzen. Die restlichen 269 (97,5%) Patienten hatten keinerlei derartige Beschwerden. In der Patientengruppe mit SonoVue®-verstärktem DSE entwickelten noch weniger Patienten pectanginöse Beschwerden: Kein Patient berichtete von deutlichen Schmerzen und nur ein Patient (0,9%) von leichten Schmerzen. Alle anderen Patienten (99,1%) waren beschwerdefrei (Tabelle 4, Abbildung 10). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz der Angina pectoris zwischen den beiden Vergleichsgruppen ( $p=0,437$ ).

			Kontrastmittelgruppen		Gesamt
			Nativ	SonoVue®	
Angina pectoris	Keine A. p.	Anzahl	269	110	379
		% von KM-Gruppen	97,5%	99,1%	97,9%
	Geringe/Fragliche A. p.	Anzahl	3	1	4
		% von KM-Gruppen	1,1%	,9%	1,0%
	Deutliche/Typische A. p.	Anzahl	4	0	4
		% von KM-Gruppen	1,4%	,0%	1,0%
Gesamt		Anzahl	276	111	387
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 4: Angina pectoris während der Stressechokardiographie: Nativ vs. SonoVue® ( $p=0,437$ ).



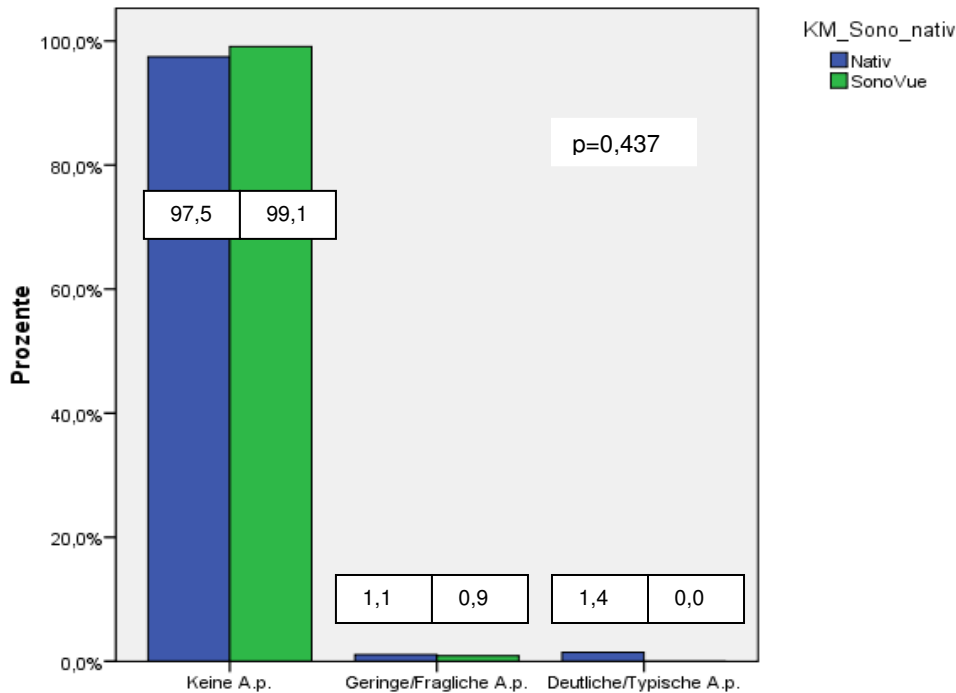


Abbildung 10: Angina pectoris während der Stressechokardiographie: Nativ vs. SonoVue®.

### Herzrhythmusstörungen (HRST):

Von 276 nativen DSE konnten bei 9 (3,3%) Patienten geringe HRST (supraventrikuläre Extrasystolen, SVES) und bei 31 (11,2%) Patienten ventrikuläre Extrasystolen (VES) mittels EKG aufgezeichnet werden. Die restlichen nativen Untersuchungen (85,5%) verliefen ohne HRST. Bei den 111 Stressechokardiogrammen, die mit SonoVue® durchgeführt wurden, hatten 10 (9,0%) Patienten geringe HRST und 7 (6,3%) Patienten VES. Auch hier verliefen 84,7% der Untersuchungen ohne Rhythmusstörungen. Vorhofflimmern oder ventrikuläre Tachykardien (VT) entwickelte keiner der Patienten in den beiden Vergleichsgruppen (Tabelle 5, Abbildung 11). Es traten folglich bei den Patienten mit SonoVue®-Applikation vermehrt nur geringe HRST auf, während bei der nativen Untersuchung die Patienten überwiegend ventrikuläre Extrasystolen aufwiesen ( $p=0,026$ ). Diese Patienten litten meist auch unter SVES. Betrachtet man jedoch lediglich den Fakt, ob HRST auftreten, so zeigte sich kein Unterschied zwischen nativer und SonoVue®-verstärkter Stressechokardiographie ( $p=0,475$ ) (Tabelle 6).

			KM-Gruppen		
			Nativ	SonoVue®	
HRST	Keine HRST	Anzahl	236	94	330
		% von KM-Gruppen	85,5%	84,7%	85,3%
	Nur geringe HRST/SVES	Anzahl	9	10	19
		% von KM-Gruppen	3,3%	9,0%	4,9%
	VES	Anzahl	31	7	38
		% von KM-Gruppen	11,2%	6,3%	9,8%
Gesamt		Anzahl	276	111	387
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 5: HRST während der Stressechokardiographie: Nativ vs. SonoVue® (p=0,026).

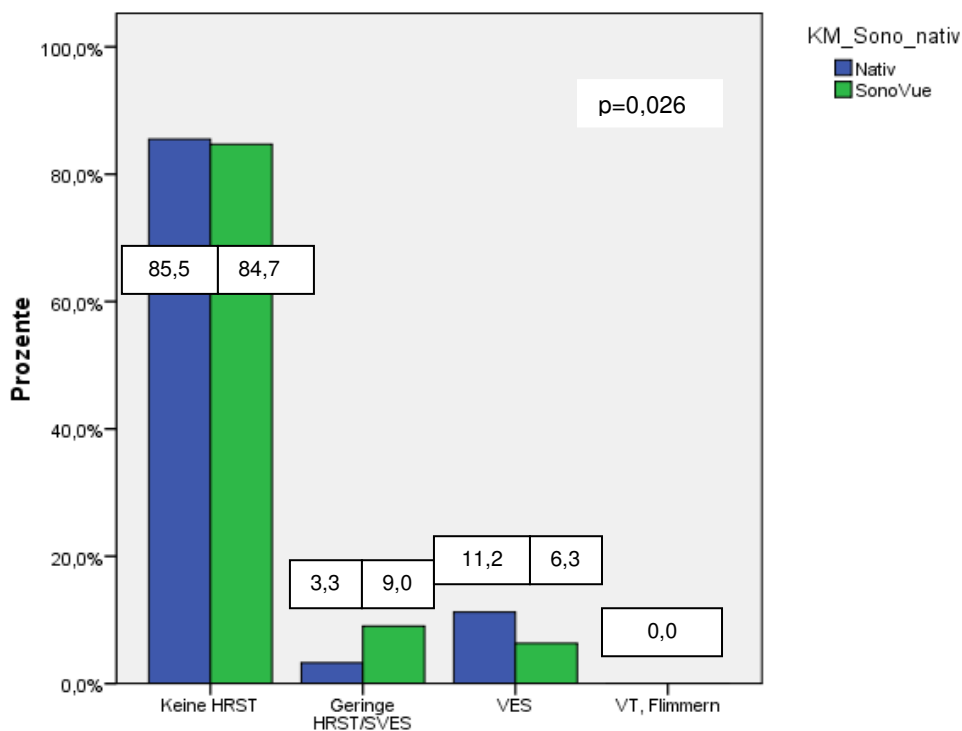


Abbildung 11: HRST während der Stressechokardiographie: Nativ vs. SonoVue®.

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	SonoVue®	
HRST versus keine HRST	Keine HRST	Anzahl	236	94	330
		% von KM-Gruppen	85,5%	84,7%	85,3%
	HRST jeglicher Art	Anzahl	40	17	57
		% von KM-Gruppen	14,5%	15,3%	14,7%
Gesamt		Anzahl	276	111	387
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 6: HRST versus keine HRST: Nativ vs. SonoVue® (p=0,475).

## Blutdruckabfall:

Bei 14 (5,1%) der 276 nativen DSE wurde ein leichter Blutdruckabfall (<20 mmHg) gemessen und bei 4 (1,4%) ein stärkerer ( $\geq 20$  mmHg). Die weiteren 258 Untersuchungen (93,5%) wiesen einen normalen Blutdruckverlauf (Blutdruckanstieg) auf. Im Gegensatz dazu wurden bei den mit SonoVue® unterstützten DSE 15 (13,5%) Patienten mit leichtem und 4 (3,6%) Patienten mit stärkerem Blutdruckabfall beobachtet. Bei 92 (82,9%) Untersuchungen zeigte sich ein normaler Blutdruckverlauf (Tabelle 7, Abbildung 12). Patienten, die SonoVue® erhielten, litten folglich signifikant häufiger an einem Blutdruckabfall ( $p=0,006$ ), was sich jedoch nicht in einer Häufung von korrespondierenden Symptomen manifestierte (Tabelle 8, Abbildung 13).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	SonoVue®	
Blutdruck- Abfall (RR)	RR-Anstieg/Normal	Anzahl	258	92	350
		% von KM-Gruppen	93,5%	82,9%	90,4%
	RR-Abfall < 20mmHg	Anzahl	14	15	29
		% von KM-Gruppen	5,1%	13,5%	7,5%
	RR-Abfall $\geq 20$ mmHg	Anzahl	4	4	8
		% von KM-Gruppen	1,4%	3,6%	2,1%
Gesamt		Anzahl	276	111	387
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 7: Blutdruckabfall während der Stressechokardiographie: Nativ vs. SonoVue® ( $p=0,006$ ).

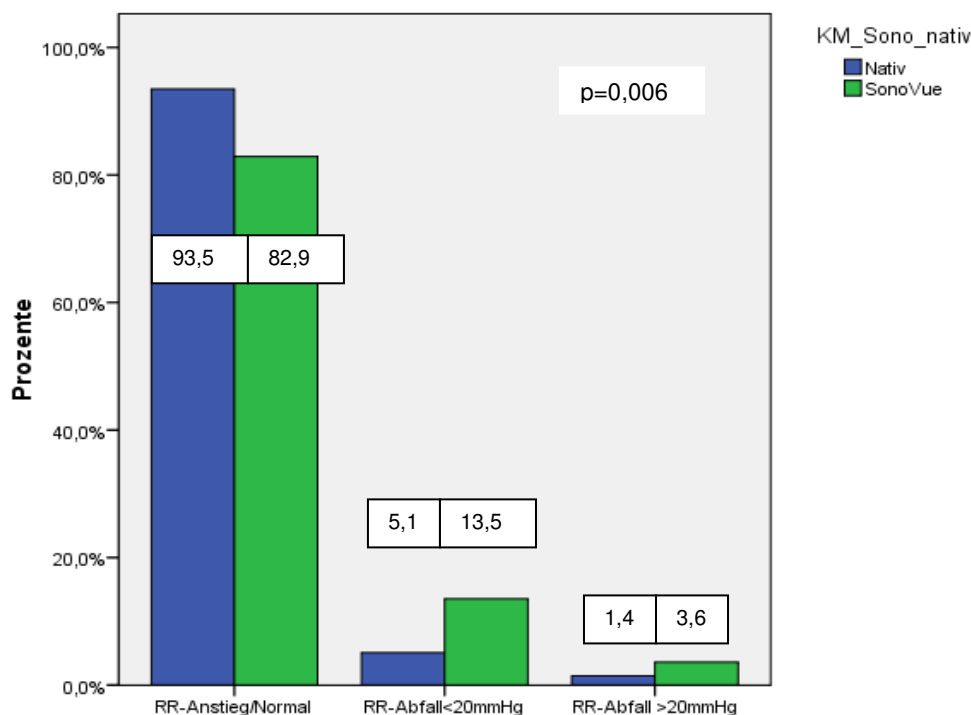


Abbildung 12: Blutdruckabfall während der Stressechokardiographie: Nativ vs. SonoVue®.

## Weitere Komplikationen:

Während 276 nativen DSE berichteten 10 (3,6%) Patienten von Übelkeit (Nausea) und 12 (4,3%) weitere Patienten von sonstigen Komplikationen. Zu diesen gehörten: Dyspnoe, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Kaltschweißigkeit, Druck im Halsbereich, Beklemmungsgefühl, etc. Die 254 (92,0%) übrigen Patienten hatten keinerlei derartige Beschwerden. Von den 111 Patienten mit SonoVue®-Applikation gaben 6 (5,4%) Patienten an, unter Übelkeit zu leiden und lediglich 1 (0,9%) Patient hatte eine weitere Komplikation. 104 (93,7%) Untersuchungen verliefen beschwerdefrei. In beiden Gruppen gab es keinen Todesfall während des DSE (Tabelle 8, Abbildung 13). Zusammenfassend traten während der nativen Untersuchung zwar häufiger Komplikationen auf, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0,180$ ).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	SonoVue®	
Weitere Komplikationen	Keine Komplikationen	Anzahl	254	104	358
		% von KM-Gruppen	92,0%	93,7%	92,5%
	Nausea	Anzahl	10	6	16
		% von KM-Gruppen	3,6%	5,4%	4,1%
	Sonstige Komplikationen	Anzahl	12	1	13
		% von KM-Gruppen	4,3%	,9%	3,4%
Gesamt		Anzahl	276	111	387
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 8: Weitere Komplikationen während der Stressechokardiographie: Nativ vs. SonoVue® ( $p=0,180$ ).

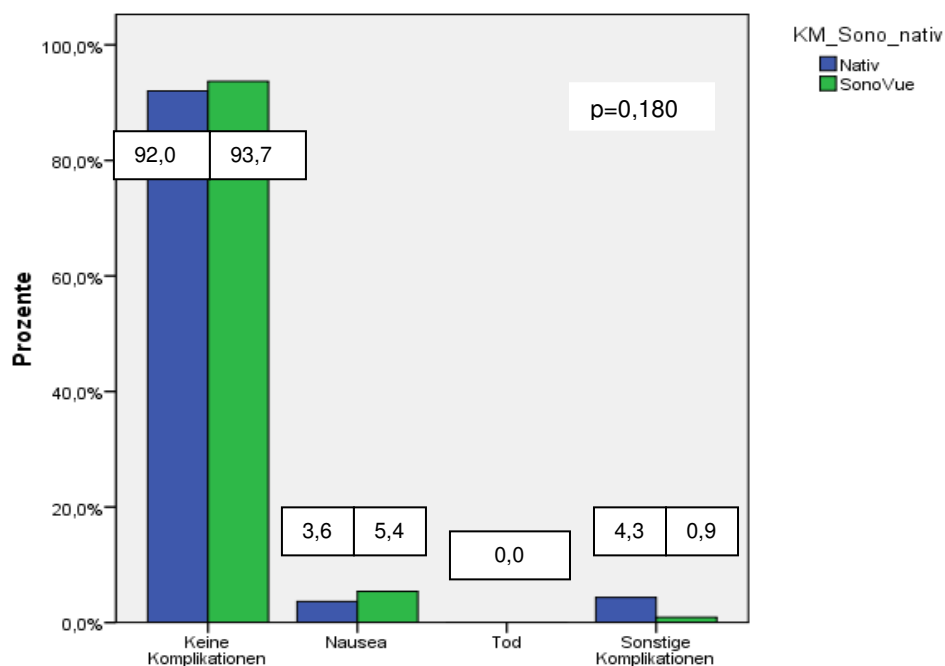


Abbildung 13: Weitere Komplikationen während der Stressechokardiographie: Nativ vs. SonoVue®.

## Ergebnisse der Stressechokardiogramme:

Von den 276 nativen Untersuchungen wurden 238 (86,2%) als normal, 9 (3,3%) als fraglich und 29 (10,5%) als pathologisch befundet. Aus den 111 DSE mit SonoVue®-Applikation resultierten hingegen 102 (91,9%) nicht-pathologische (o.p.B.), 3 (2,7%) fragliche und 6 (5,4%) pathologische Befunde. Bei SonoVue®-Gabe wurden folglich weniger fragliche und pathologische, jedoch mehr unauffällige Untersuchungsergebnisse erzielt (Tabelle 9, Abbildung14). Die beiden Gruppen unterscheiden sich jedoch nicht signifikant ( $p=0,266$ ).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	SonoVue®	Nativ
Stressecho-Befund	DSE o.p.B.	Anzahl	238	102	340
		% von KM-Gruppen	86,2%	91,9%	87,9%
	DSE fraglich	Anzahl	9	3	12
		% von KM-Gruppen	3,3%	2,7%	3,1%
	DSE pathologisch	Anzahl	29	6	35
		% von KM-Gruppen	10,5%	5,4%	9,0%
Gesamt		Anzahl	276	111	387
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 9: Ergebnisse der Stressechokardiographie: Nativ vs. SonoVue® ( $p=0,266$ ).

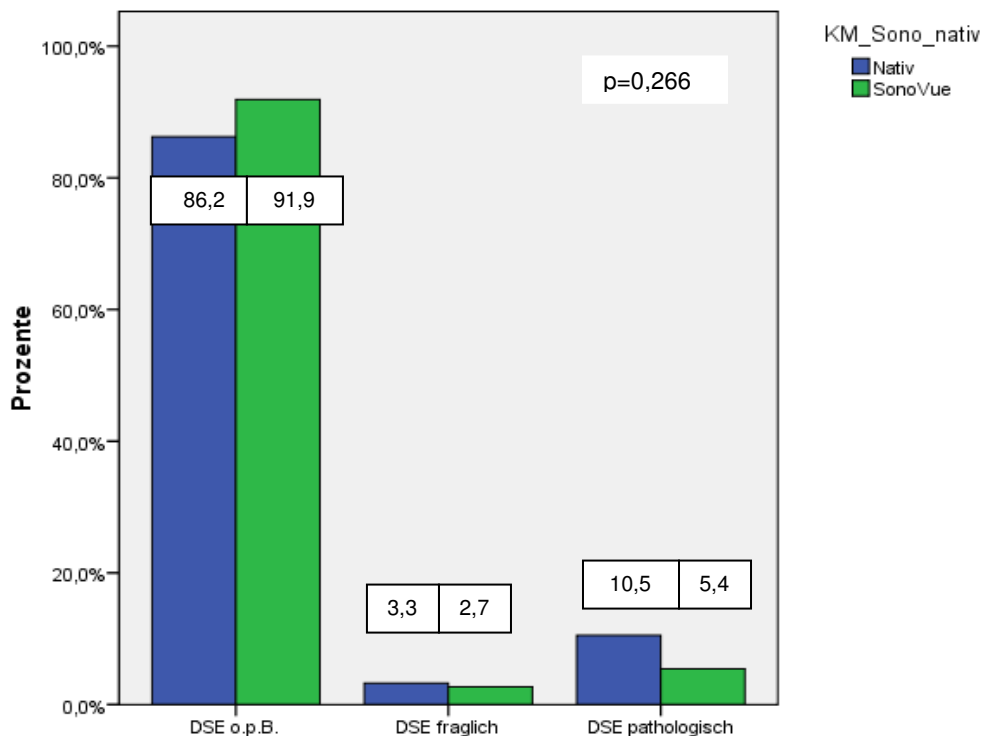


Abbildung 14: Ergebnisse der Stressechokardiographie: Nativ vs. SonoVue®.

### 3.1.2.2. Natives vs. Optison®-verstärktes Stressechokardiogramm bei herztransplantierten Patienten

Auch während den DSE mit Optison®-Applikation wurden auftretende Komplikationen dokumentiert. Diese wurden ebenso quantitativ mit den Komplikationen während nativer Untersuchung verglichen.

#### **Pectanginöse Beschwerden:**

Von 276 an HTX-Patienten durchgeführten DSE ohne Kontrastmittelgabe wurde während 4 (1,4%) Untersuchungen von typischen und während 3 (1,1%) Untersuchungen von leichten angina-pectoris-artigen Beschwerden berichtet. Die restlichen Patienten (97,5%) hatten keine pectanginösen Schmerzen. Auch bei den 86 DSE mit Optison®-Applikation entwickelte nur 1 (1,2%) Patient eine typische Angina-pectoris-Symptomatik und 1 (1,2%) Patient eine leichte. Alle anderen Untersuchungen (97,7%) verliefen symptomfrei (Tabelle 10, Abbildung 15). Folglich ist kein signifikanter Unterschied hinsichtlich pectanginöser Beschwerden zwischen den beiden Gruppen feststellbar ( $p=0,979$ ).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	Optison®	
Angina pectoris	Keine A. p.	Anzahl	269	84	353
		% von KM-Gruppen	97,5%	97,7%	97,5%
	Geringe/Fragliche A. p.	Anzahl	3	1	4
		% von KM-Gruppen	1,1%	1,2%	1,1%
	Deutliche/Typische A. p.	Anzahl	4	1	5
		% von KM-Gruppen	1,4%	1,2%	1,4%
Gesamt		Anzahl	276	86	362
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 10: Angina pectoris während der Stressechokardiographie: Nativ vs. Optison® ( $p=0,979$ ).

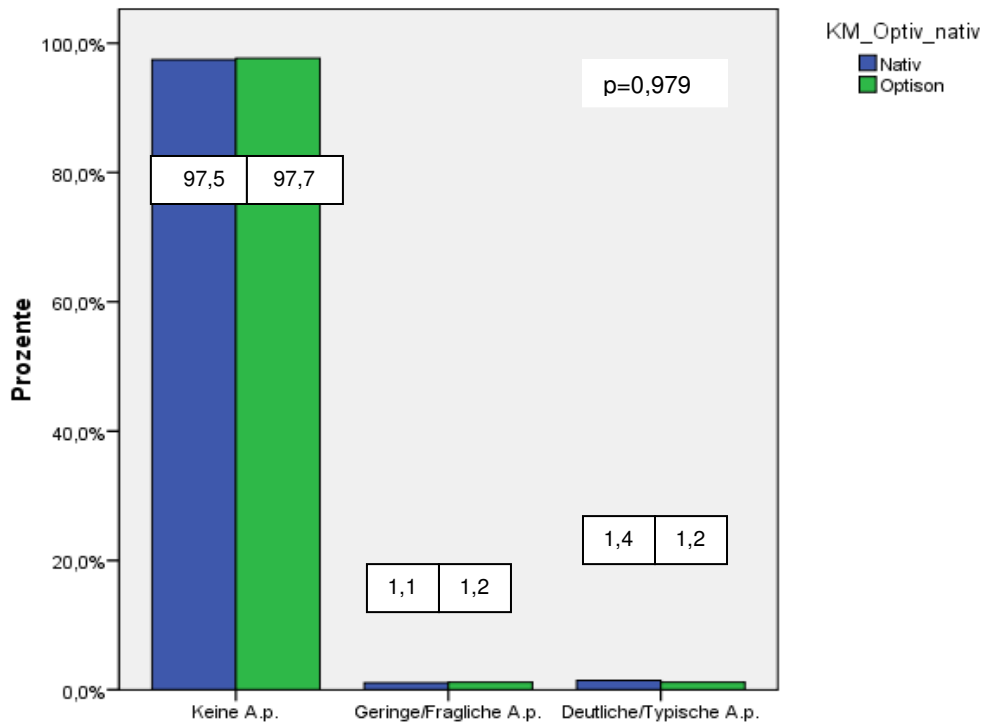


Abbildung 15: Angina pectoris während der Stressechokardiographie: Nativ vs. Optison®.

### Herzrhythmusstörungen:

Lediglich geringe HRST wurden bei 9 (3,3%), VES bei 31 (11,2%) und VT sowie Vorhofflimmern bei keiner (0,0%) von 276 nativen Untersuchungen diagnostiziert. Alle übrigen (85,5%) EKGs lieferten keinerlei Auffälligkeiten. Bei den mit Optison® verstärkten DSE hatten 4 (4,7%) Patienten nur geringe HRST, 6 (7,0%) Patienten VES und 1 (1,2%) Patient VT bzw. Vorhofflimmern. Während 75 (87,2%) Untersuchungen zeichnete das EKG-Gerät einen regelmäßigen Herzrhythmus auf (Tabelle 11, Abbildung 16). Insgesamt besteht in Bezug auf HRST kein signifikanter Unterschied zwischen den DSE ohne und solchen mit Kontrastmittelgabe ( $p=0,191$ ).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	Optison®	
HRST	Keine HRST	Anzahl	236	75	311
		% von KM-Gruppen	85,5%	87,2%	85,9%
	Nur geringe HRST/SVES	Anzahl	9	4	13
		% von KM-Gruppen	3,3%	4,7%	3,6%
	VES	Anzahl	31	6	37
		% von KM-Gruppen	11,2%	7,0%	10,2%
VT, Flimmern	Anzahl	0	1	1	
	% von KM-Gruppen	,0%	1,2%	,3%	
Gesamt		Anzahl	276	86	362
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 11: HRST während der Stressechokardiographie: Nativ vs. Optison® ( $p=0,191$ ).

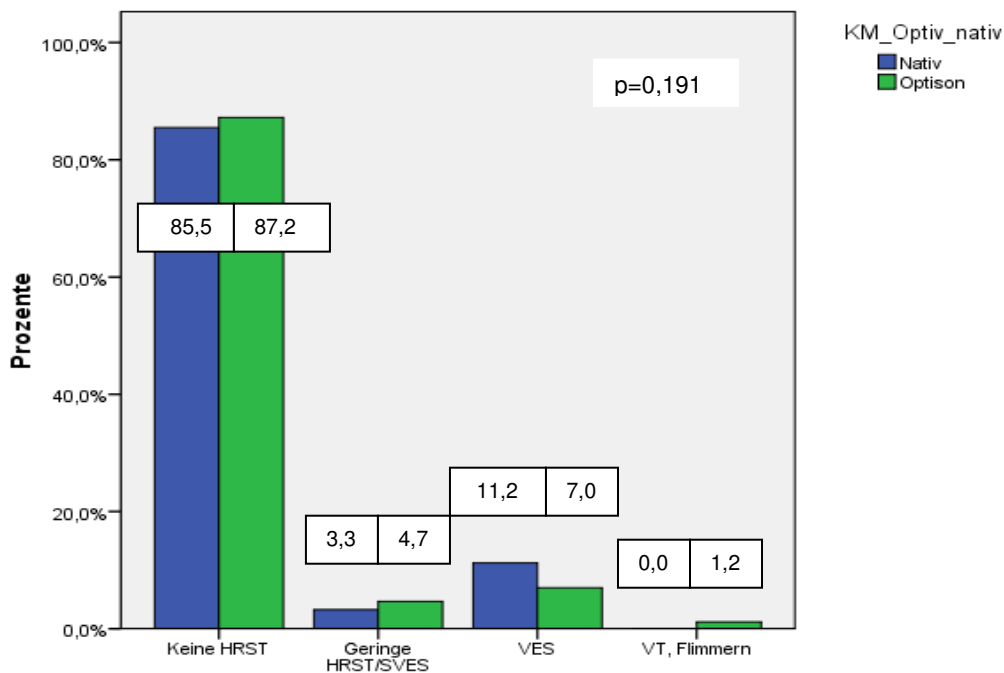


Abbildung 16: HRST während der Stressechokardiographie: Nativ vs. Optison®.

### Blutdruckabfall:

Von 276 HTX-Patienten, an denen ein DSE ohne Kontrastmittel durchgeführt wurde, litten 14 (5,1%) Patienten an leichtem und 4 (1,4%) an starkem Blutdruckabfall. Bei den übrigen Patienten (93,5%) wurde ein normaler Blutdruckverlauf gemessen. Auch bei den Untersuchungen mit Optison®-Applikation wurde nur bei 5 (5,8%) Untersuchungen ein leichter und bei 2 (2,3%) ein starker Blutdruckabfall dokumentiert. 79 (91,9%) von 86 Patienten zeigten ein normales Blutdruckverhalten auf (Tabelle 12, Abbildung 17). Es existiert folglich kein signifikanter Unterschied zwischen den nativen und den mit Optison® unterstützten DSE hinsichtlich des Blutdruckabfalls ( $p=0,822$ ).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	Optison®	
Blutdruck- Abfall (RR)	RR-Anstieg/Normal	Anzahl	258	79	337
		% von KM-Gruppen	93,5%	91,9%	93,1%
	RR-Abfall < 20mmHg	Anzahl	14	5	19
		% von KM-Gruppen	5,1%	5,8%	5,2%
	RR-Abfall ≥ 20mmHg	Anzahl	4	2	6
		% von KM-Gruppen	1,4%	2,3%	1,7%
Gesamt		Anzahl	276	86	362
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 12: Blutdruckabfall während der Stressechokardiographie: Nativ vs. Optison® ( $p=0,822$ ).



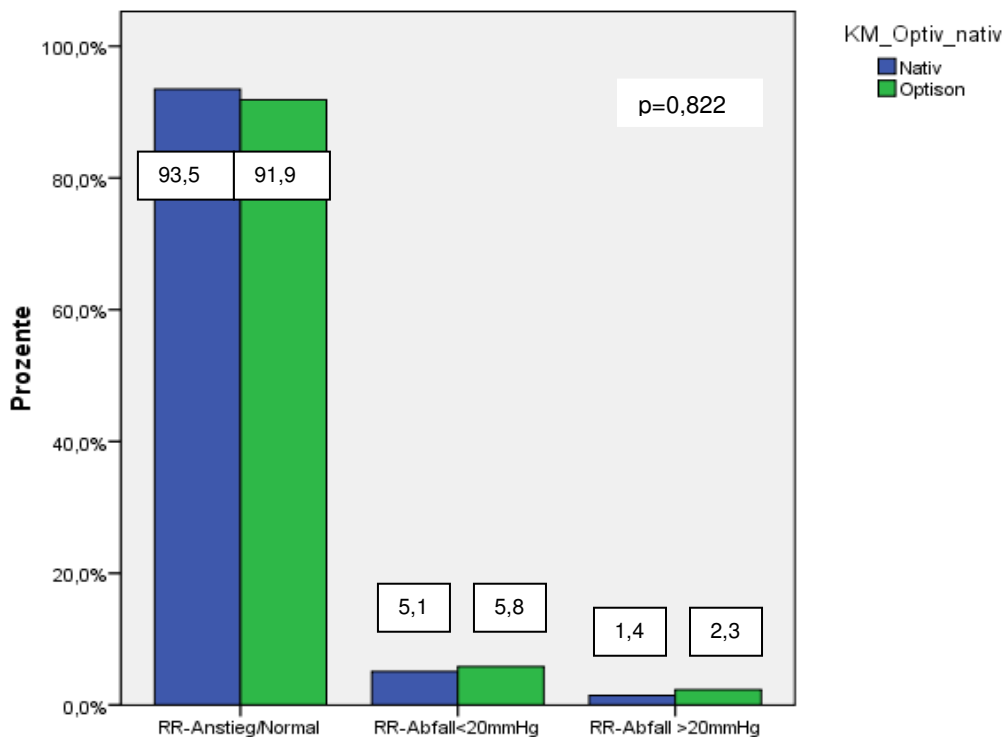


Abbildung 17: Blutdruckabfall während der Stressechokardiographie: Nativ vs. Optison®.

### Weitere Komplikationen:

Bei den nativen Untersuchungen berichteten 10 (3,6%) Patienten von Übelkeit und 12 (4,3%) von sonstigen Komplikationen (Dyspnoe, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Kaltschweißigkeit, Druck im Halsbereich, Beklemmungsgefühl, etc). 254 (92,0%) Untersuchungen verliefen beschwerdefrei. Von den Patienten, die Optison® erhielten, litten lediglich 2 (2,3%) unter Übelkeit und 3 (3,5%) unter sonstigen Komplikationen. 81 (94,2%) von 86 mit Optison® untersuchten HTX-Patienten entwickelten keinerlei solcher Symptome. In beiden Gruppen kam es während keinem DSE zum Todeseintritt (Tabelle 13, Abbildung 18). Folglich traten während der Untersuchung mit Optison®-Applikation eine geringere Anzahl von Komplikationen auf, jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant (p=0,785).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	Optison®	
Weitere Kompli- kationen	Keine Komplikationen	Anzahl	254	81	335
		% von KM-Gruppen	92,0%	94,2%	92,5%
	Nausea	Anzahl	10	2	12
		% von KM-Gruppen	3,6%	2,3%	3,3%
	Sonstige Komplikationen	Anzahl	12	3	15
		% von KM-Gruppen	4,3%	3,5%	4,1%
Gesamt		Anzahl	276	86	362
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 13: Weitere Komplikationen während der Stressechokardiographie: Nativ vs. Optison® (p=0,785).

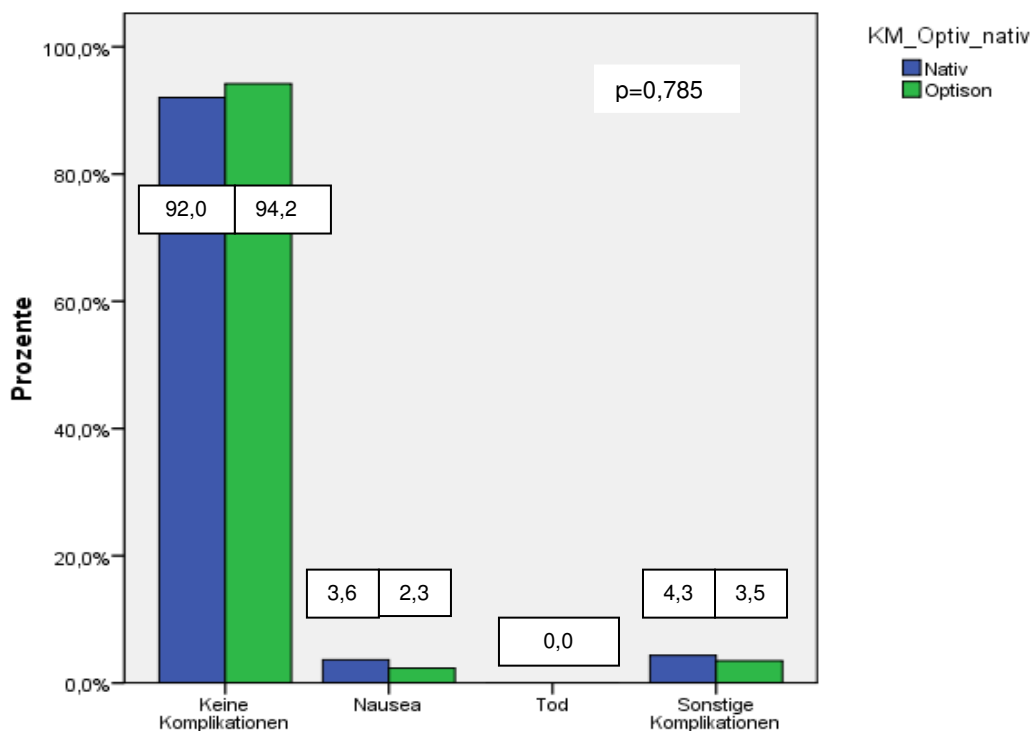


Abbildung 18: Weitere Komplikationen während der Stressechokardiographie: Nativ vs. Optison®.

### Ergebnisse der Stressechokardiogramme:

Von 276 nativen Untersuchungen wurden 29 (10,5%) als pathologisch, 9 (3,3%) als fraglich und 238 (86,2%) als unauffällig befundet. Ähnlich wurden von 86 Untersuchungen mit Optison® 10 (11,6%) als pathologisch, 2 (2,3%) als fraglich und 74 (86,0%) als normal eingestuft (Tabelle 14, Abbildung 19). Es ergab sich folglich kein signifikanter Unterschied (p=0,876).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	Optison®	
Stressecho- Befund	DSE o.p.B.	Anzahl	238	74	312
		% von KM-Gruppen	86,2%	86,0%	86,2%
	DSE fraglich	Anzahl	9	2	11
		% von KM-Gruppen	3,3%	2,3%	3,0%
	DSE pathologisch	Anzahl	29	10	39
		% von KM-Gruppen	10,5%	11,6%	10,8%
Gesamt		Anzahl	276	86	362
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 14: Ergebnisse der Stressechokardiographie: Nativ vs. Optison® (p=0,876).

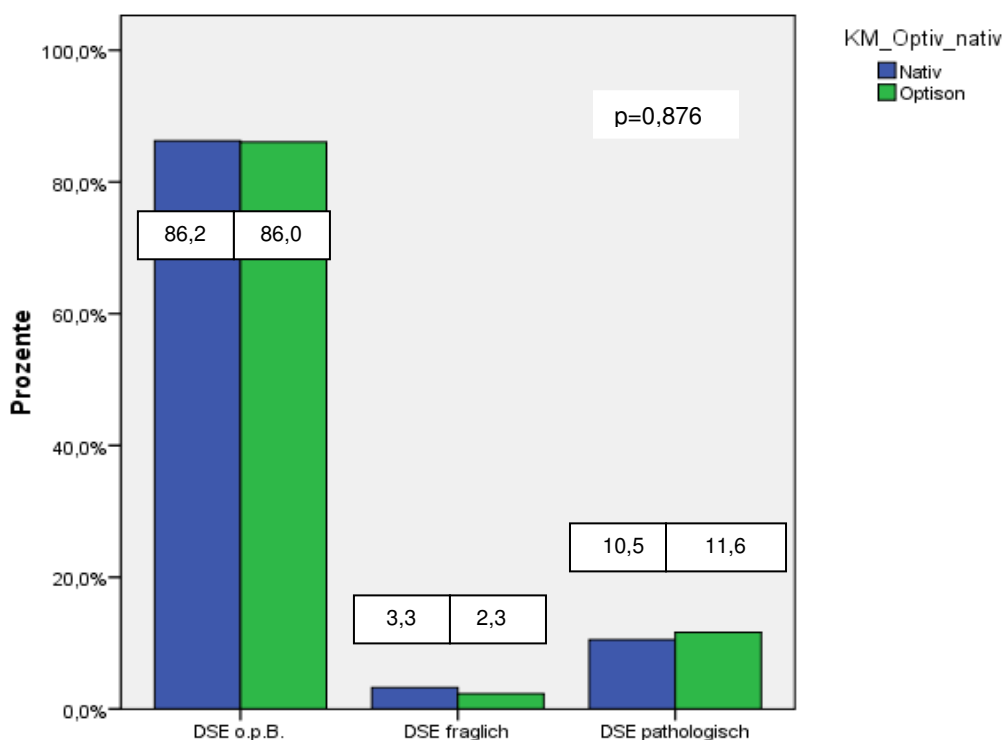


Abbildung 19: Ergebnisse der Stressechokardiographie: Nativ vs. Optison®.

### 3.1.2.3. Natives vs. SonoVue®-verstärktes Stressechokardiogramm bei Patienten ohne Herztransplantation

Auch bei den Patienten ohne Herztransplantation (NHTX) wurden die oben genannten auftretenden Nebenwirkungen während des nativen DSE quantitativ mit den Nebenwirkungen während des mit SonoVue® unterstützten DSE verglichen. Außerdem wurde auch bei ihnen jeweils das Ergebnis des Stressechokardiogramms dokumentiert.

### Pectanginöse Beschwerden:

28 (9,3%) von 302 nativ untersuchten Patienten berichteten von geringen und 24 (7,9%) von deutlichen pectanginösen Schmerzen. 250 (82,8%) Untersuchungen verliefen ohne Angina-pectoris-Symptomatik. Von den 293 Patienten, deren DSE mit SonoVue®-Applikation erfolgte, entwickelten 35 (11,9%) Patienten geringe und 27 (9,2%) Patienten deutliche angina-pectoris-artige Brustschmerzen. 231 (78,8%) Untersuchungen mit SonoVue® waren bezüglich pectanginöser Beschwerden unauffällig (Tabelle 15, Abbildung 20). Diese geringfügigen Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen sind nicht signifikant ( $p=0,456$ ).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	SonoVue®	
Angina pectoris	Keine A. p.	Anzahl	250	231	481
		% von KM-Gruppen	82,8%	78,8%	80,8%
	Geringe/Fragliche A. p.	Anzahl	28	35	63
		% von KM-Gruppen	9,3%	11,9%	10,6%
	Deutliche/Typische A. p.	Anzahl	24	27	51
		% von KM-Gruppen	7,9%	9,2%	8,6%
Gesamt		Anzahl	302	293	595
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 15: Angina pectoris während der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. SonoVue® ( $p=0,456$ ).

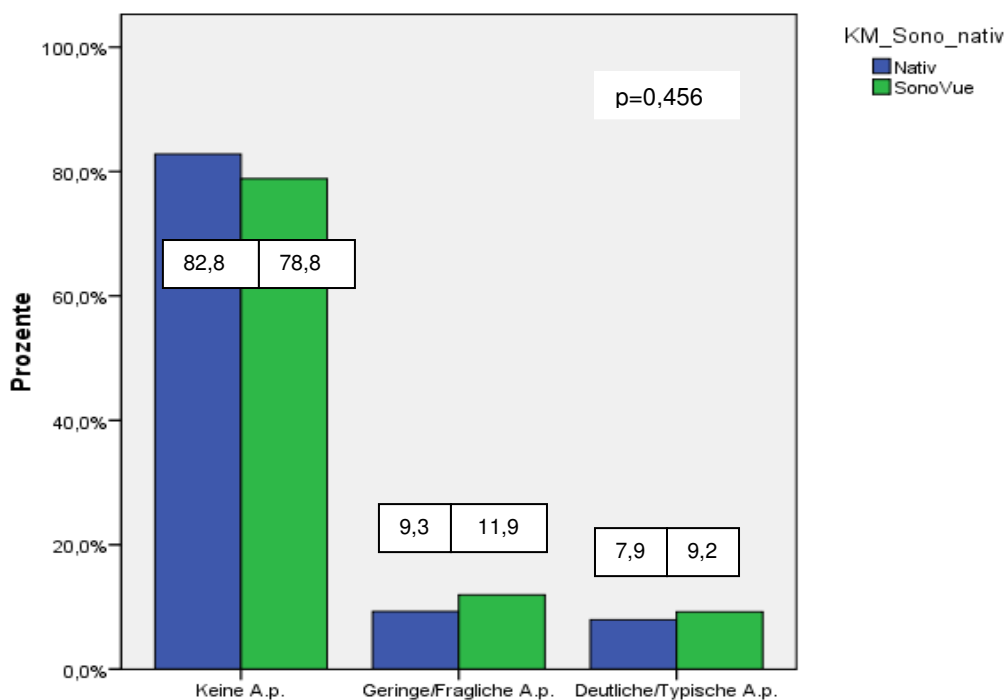


Abbildung 20: Angina pectoris während der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. SonoVue®.

## Herzrhythmusstörungen:

Von den 302 nativen DSE wurden bei 11 (3,6%) Untersuchungen nur geringe HRST, bei 76 (25,2%) VES und bei 7 (2,3%) VT bzw. Vorhofflimmern diagnostiziert. 208 (68,9%) Untersuchungen verliefen ohne HRST. Bei den mit SonoVue® durchgeführten DSE lieferte das EKG in 33 (11,3%) Fällen lediglich geringe HRST, in 74 (25,3%) Fällen VES und in 1 (0,3%) Fall VT bzw. Flimmern. 185 (63,1%) Patienten mit SonoVue®-Gabe hatten keinerlei HRST (Tabelle 16, Abbildung 21). Es besteht eine "overall"-Signifikanz ( $p=0,001$ ), welche sich auf die unterschiedliche Anzahl von geringen HRST/SVES zurückführen lässt. Insgesamt betrachtet traten bei SonoVue®-Applikation jedoch nicht signifikant vermehrt HRST auf ( $p=0,082$ ) (Tabelle 17).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	SonoVue®	
HRST	Keine HRST	Anzahl	208	185	393
		% von KM-Gruppen	68,9%	63,1%	66,1%
	Nur geringe HRST/SVES	Anzahl	11	33	44
		% von KM-Gruppen	3,6%	11,3%	7,4%
	VES	Anzahl	76	74	150
		% von KM-Gruppen	25,2%	25,3%	25,2%
	VT, Flimmern	Anzahl	7	1	8
		% von KM-Gruppen	2,3%	,3%	1,3%
Gesamt		Anzahl	302	293	595
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 16: HRST während der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. SonoVue® ( $p=0,001$ ).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	SonoVue®	
HRST versus keine HRST	Keine HRST	Anzahl	208	185	393
		% von KM-Gruppen	68,9%	63,1%	66,1%
	HRST jeglicher Art	Anzahl	94	108	202
		% von KM-Gruppen	31,1%	36,9%	33,9%
Gesamt		Anzahl	302	293	595
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 17: HRST versus keine HRST bei NHTX: Nativ vs. SonoVue® ( $p=0,082$ ).

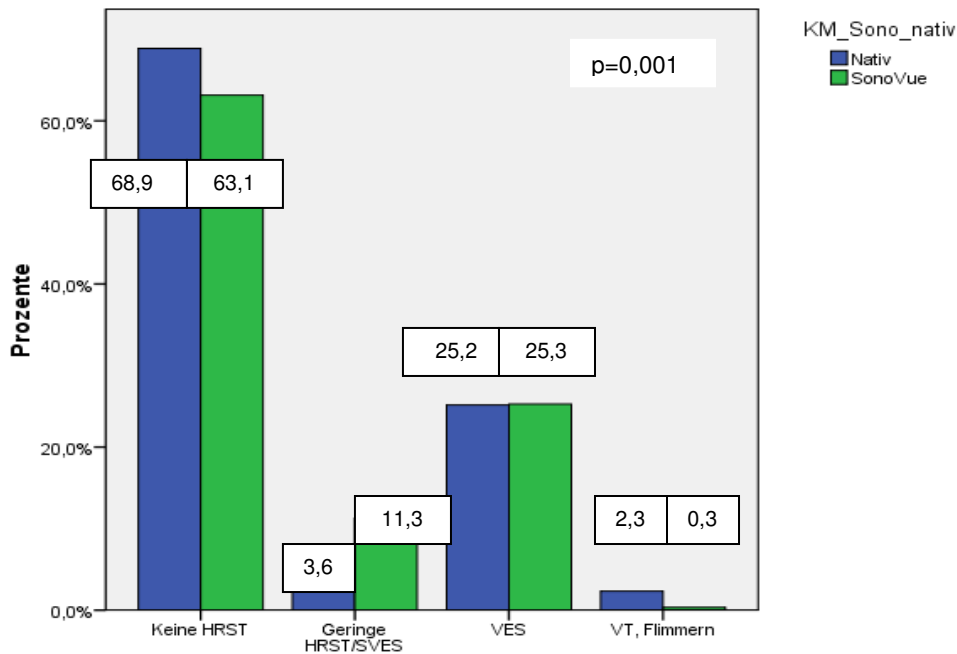


Abbildung 21: HRST während der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. SonoVue®.

### Blutdruckabfall:

Bei 20 (6,6%) NHTX-Patienten konnte während des nativen DSE ein leichter und bei 28 (9,3%) ein stärkerer Blutdruckabfall gemessen werden. 254 (84,1%) von 302 Untersuchungen verliefen mit normalem Blutdruckverhalten. Im Vergleich dazu litten 27 (9,2%) Patienten mit SonoVue®-Applikation an einem leichten und 16 (5,5%) Patienten an einem stärkeren Blutdruckabfall. Die restlichen 250 (85,3%) mit SonoVue® durchgeführten Untersuchungen zeigten einen normalen Blutdruckverlauf (Tabelle 18, Abbildung 22). Folglich wurden bei Kontrastmittelapplikation vermehrt geringe und weniger stärkere Blutdruckabfälle dokumentiert als während des nativen DSE. Diese Unterschiede verfehlten jedoch das Signifikanzniveau ( $p=0,122$ ).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	SonoVue®	
Blutdruck- Abfall (RR)	RR-Anstieg/Normal	Anzahl	254	250	504
		% von KM-Gruppen	84,1%	85,3%	84,7%
	RR-Abfall <20mmHg	Anzahl	20	27	47
		% von KM-Gruppen	6,6%	9,2%	7,9%
	RR-Abfall >20mmHg	Anzahl	28	16	44
		% von KM-Gruppen	9,3%	5,5%	7,4%
Gesamt		Anzahl	302	293	595
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 18: Blutdruckabfall während der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. SonoVue® ( $p=0,122$ ).

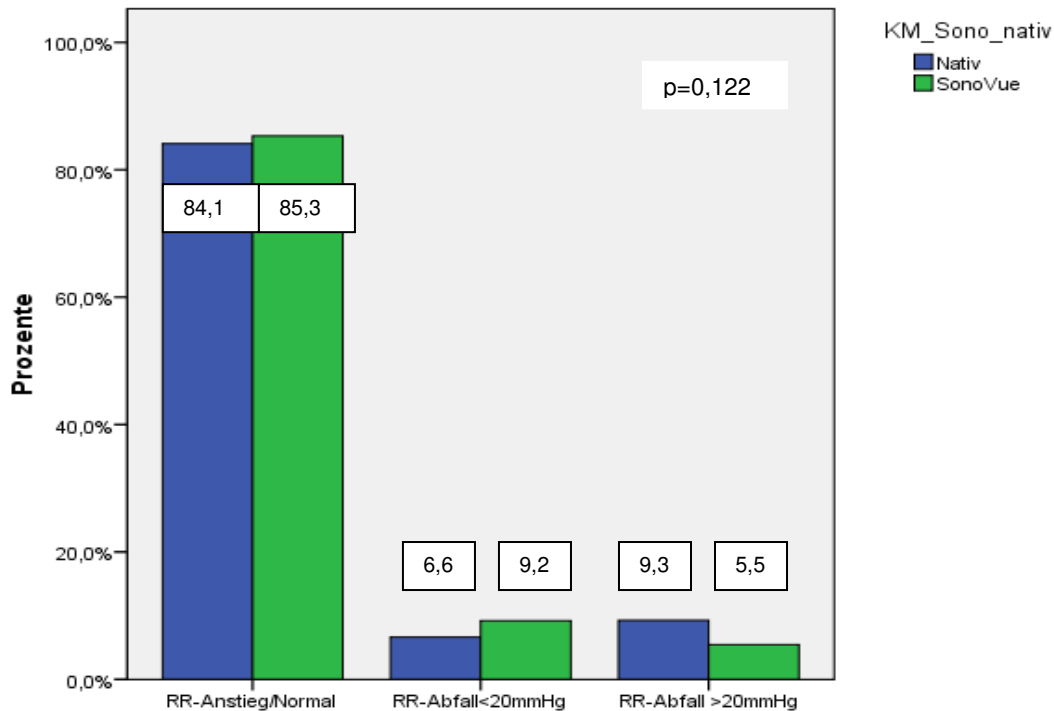


Abbildung 22: RR-Abfall während der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. SonoVue®.

### Weitere Komplikationen:

7 (2,3%) Patienten berichteten während der nativen Untersuchung von Übelkeit und 19 (6,3%) Patienten von den oben schon genannten sonstigen Komplikationen. 276 (91,4%) von 302 nativ Untersuchten waren beschwerdefrei. Bei den Untersuchungen mit SonoVue® hingegen wurden vermehrt Fälle mit Nausea dokumentiert (19 Patienten, 6,5%), jedoch weniger sonstige Komplikationen (10 Patienten, 3,4%) ( $p=0,015$ ). Die restlichen Untersuchungen mit SonoVue® (90,1%) verliefen symptomfrei. Bei nativer und bei kontrastmittelverstärkter Untersuchung trat kein Todesfall während des DSE auf (Tabelle 19, Abbildung 23). Betrachtet man lediglich den Fakt, ob weitere Komplikationen auftraten, ist kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen festzustellen ( $p=0,344$ ).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	SonoVue®	
Weitere Kompli- kationen	Keine Komplikationen	Anzahl	276	264	540
		% von KM-Gruppen	91,4%	90,1%	90,8%
	Nausea	Anzahl	7	19	26
		% von KM-Gruppen	2,3%	6,5%	4,4%
	Sonstige Komplikationen	Anzahl	19	10	29
		% von KM-Gruppen	6,3%	3,4%	4,9%
Gesamt		Anzahl	302	293	595
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 19: Weitere Komplikationen während der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. SonoVue® (p=0,015).

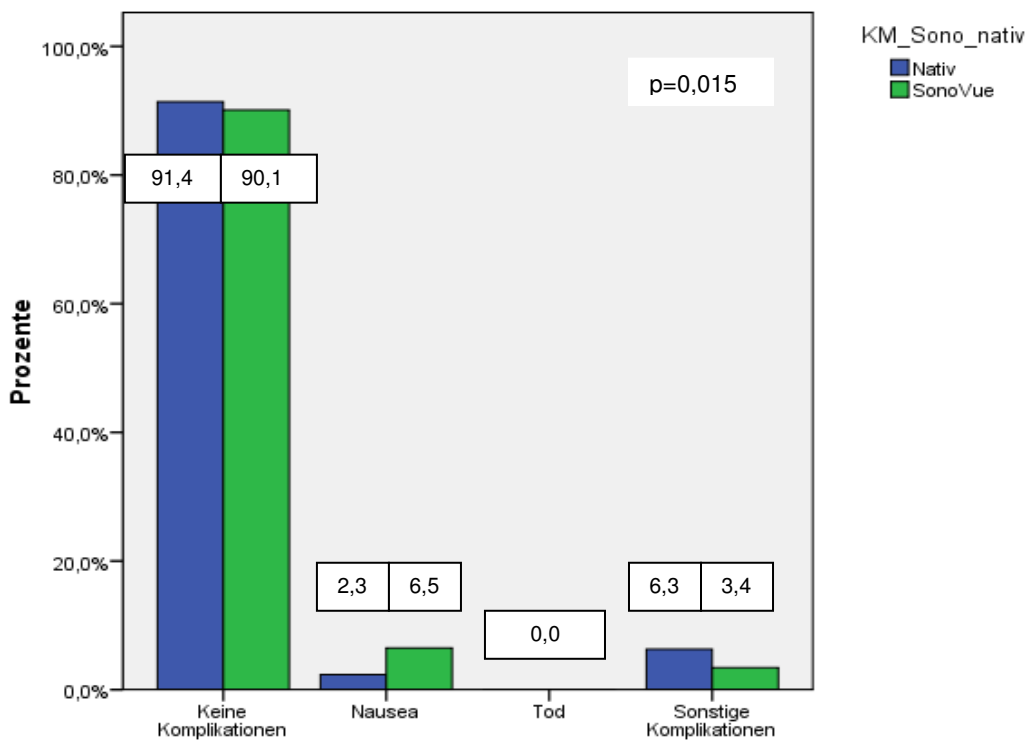


Abbildung 23: Weitere Komplikationen während der DSE bei NHTX: Nativ vs. SonoVue®.

### Ergebnisse der Stressechokardiogramme:

Während bei den nativen DSE 257 (85,1%) Untersuchungen als unauffällig, 7 (2,3%) als fraglich und 38 (12,6%) als pathologisch befundet wurden, liefert die SonoVue®-Verstärkung andere Ergebnisse: Hierbei wurden 224 (76,5%) DSE als nicht pathologisch, 8 (2,7%) als fraglich und eine höhere Anzahl von Untersuchungen (61, 20,8%) als pathologisch eingestuft (Tabelle 20, Abbildung 24). Es wurden folglich bei der Untersuchung mit SonoVue® signifikant mehr pathologische Diagnosen gestellt als bei der nativen Untersuchung (p=0,023).



			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	SonoVue®	
Stressecho-Befund	DSE o.p.B.	Anzahl	257	224	481
		% von KM-Gruppen	85,1%	76,5%	80,8%
	DSE fraglich	Anzahl	7	8	15
		% von KM-Gruppen	2,3%	2,7%	2,5%
	DSE pathologisch	Anzahl	38	61	99
		% von KM-Gruppen	12,6%	20,8%	16,6%
Gesamt		Anzahl	302	293	595
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 20: Ergebnisse der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. SonoVue® (p=0,023).

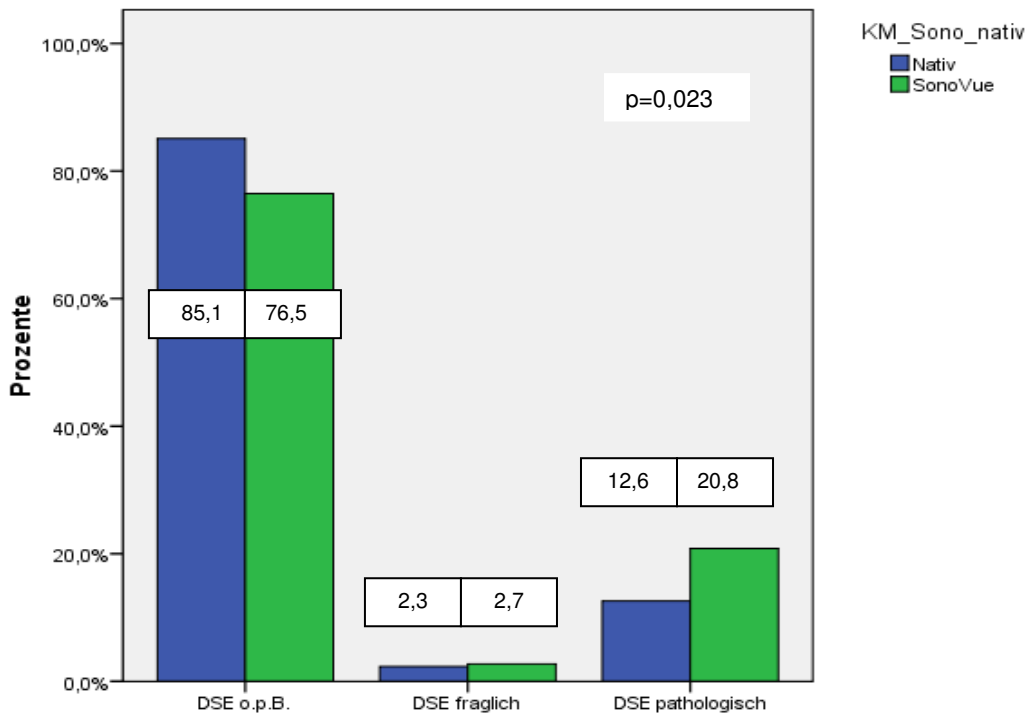


Abbildung 24: Ergebnisse der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. SonoVue®.

### 3.1.2.4. Natives vs. Optison®-verstärktes Stressechokardiogramm bei Patienten ohne Herztransplantation

Auch während den DSE an NHTX-Patienten, die mit Optison®-Applikation erfolgten, wurden auftretende Nebenwirkungen dokumentiert. Diese wurden ebenso quantitativ mit den Komplikationen während nativer Untersuchung verglichen.

## Pectanginöse Beschwerden:

Während 302 nativen DSE, die an Patienten ohne Herztransplantation vorgenommen wurden, berichteten 28 (9,3%) Patienten von geringen und 24 (7,9%) von deutlichen pectanginösen Schmerzen. Die restlichen 250 (82,8%) Untersuchungen verliefen hinsichtlich Angina pectoris asymptomatisch. Bei den Patienten, die Optison® erhielten, hatten 12 (10,7%) von 112 Untersuchten leichte und 14 (12,5%) deutliche angina-pectoris-artige Beschwerden. 86 (76,8%) DSE mit Optison®-Applikation verliefen angina-pectoris-frei (Tabelle 21, Abbildung 25). Es ist folglich kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Angina pectoris zwischen den beiden Vergleichsgruppen beobachtbar ( $p=0,304$ ).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	Optison®	
Angina pectoris	Keine A. p.	Anzahl	250	86	336
		% von KM-Gruppen	82,8%	76,8%	81,2%
	Geringe/Fragliche A. p.	Anzahl	28	12	40
		% von KM-Gruppen	9,3%	10,7%	9,7%
	Deutliche/Typische A. p.	Anzahl	24	14	38
		% von KM-Gruppen	7,9%	12,5%	9,2%
Gesamt		Anzahl	302	112	414
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 21: Angina pectoris während der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. Optison® ( $p=0,304$ ).

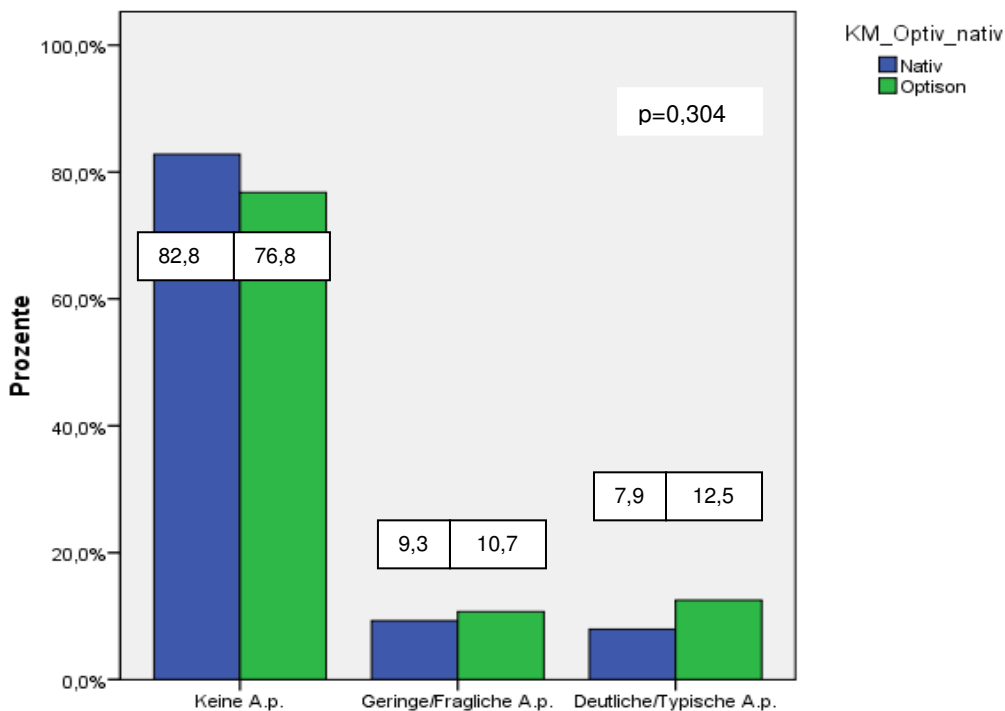


Abbildung 25: Angina pectoris während der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. Optison®.

## Herzrhythmusstörungen:

Lediglich geringe HRST wurden bei 11 (3,6%), VES bei 76 (25,2%) und VT sowie Vorhofflimmern bei 7 (2,3%) von 302 nativen Untersuchungen diagnostiziert. Alle übrigen (68,9%) EKGs lieferten keinerlei Auffälligkeiten. Bei den mit Optison® verstärkten DSE hatten 2 (1,8%) Patienten nur geringe HRST, 36 (32,1%) Patienten VES und 1 (0,9%) Patient VT bzw. Vorhofflimmern. Während 73 (65,2%) Untersuchungen zeichnete das EKG-Gerät einen regelmäßigen Herzrhythmus auf (Tabelle 22, Abbildung 26). Insgesamt besteht in Bezug auf HRST kein signifikanter Unterschied zwischen DSE ohne und solchen mit Optison®-Applikation ( $p=0,335$ ).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	Optison®	
HRST	Keine HRST	Anzahl	208	73	281
		% von KM-Gruppen	68,9%	65,2%	67,9%
	Nur geringe HRST/SVES	Anzahl	11	2	13
		% von KM-Gruppen	3,6%	1,8%	3,1%
	VES	Anzahl	76	36	112
		% von KM-Gruppen	25,2%	32,1%	27,1%
	VT, Flimmern	Anzahl	7	1	8
		% von KM-Gruppen	2,3%	,9%	1,9%
Gesamt		Anzahl	302	112	414
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 22: HRST während der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. Optison® ( $p=0,335$ ).

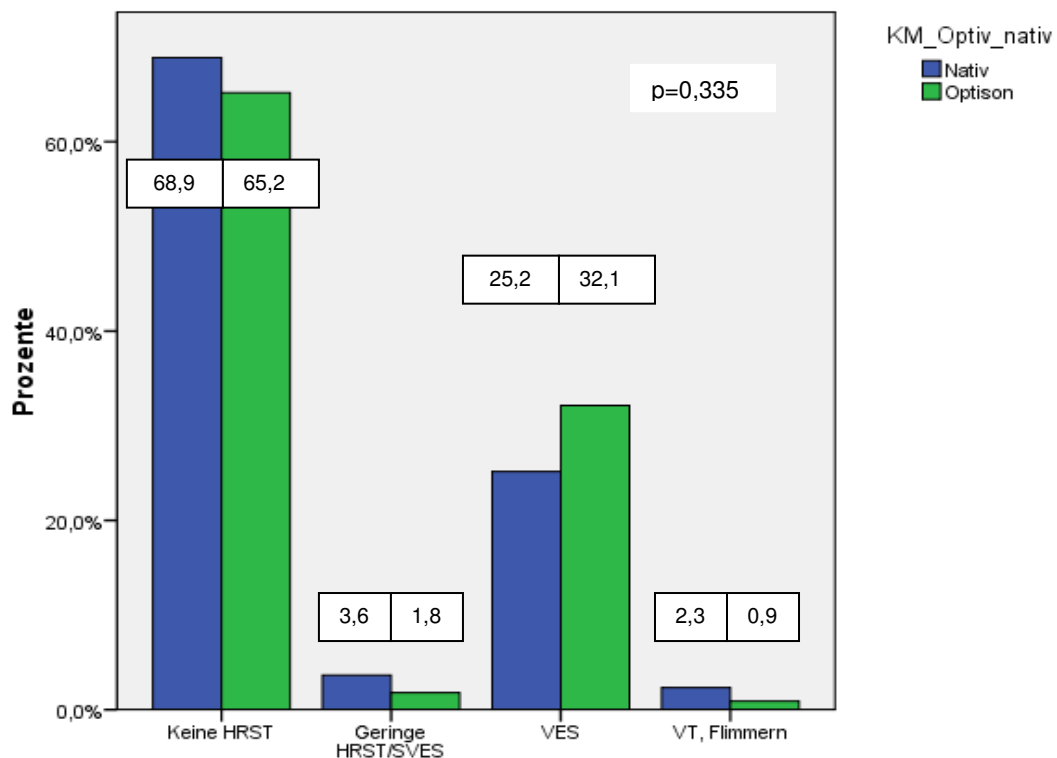


Abbildung 26: HRST während der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. Optison®.

## Blutdruckabfall:

Von den 302 Patienten, an denen ein DSE ohne Kontrastmittel durchgeführt wurde, litten 20 (6,6%) Patienten an leichtem und 28 (9,3%) an starkem Blutdruckabfall. Bei den übrigen Patienten (84,1%) wurde ein normaler Blutdruckverlauf gemessen. Auch bei den Untersuchungen mit Optison®-Applikation wurde nur bei 6 (5,4%) Untersuchungen ein leichter und bei 11 (9,8%) ein starker Blutdruckabfall dokumentiert. 95 (84,8%) von 112 Patienten zeigten ein normales Blutdruckverhalten auf (Tabelle 23, Abbildung 27). Es existiert folglich kein signifikanter Unterschied zwischen den nativen und den mit Optison® unterstützten DSE hinsichtlich des Blutdruckabfalls ( $p=0,887$ ).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	Optison®	
Blutdruck- Abfall (RR)	RR-Anstieg/Normal	Anzahl	254	95	349
		% von KM-Gruppen	84,1%	84,8%	84,3%
	RR-Abfall <20mmHg	Anzahl	20	6	26
		% von KM-Gruppen	6,6%	5,4%	6,3%
	RR-Abfall >20mmHg	Anzahl	28	11	39
		% von KM-Gruppen	9,3%	9,8%	9,4%
Gesamt		Anzahl	302	112	414
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 23: Blutdruckabfall während der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. Optison® ( $p=0,887$ ).

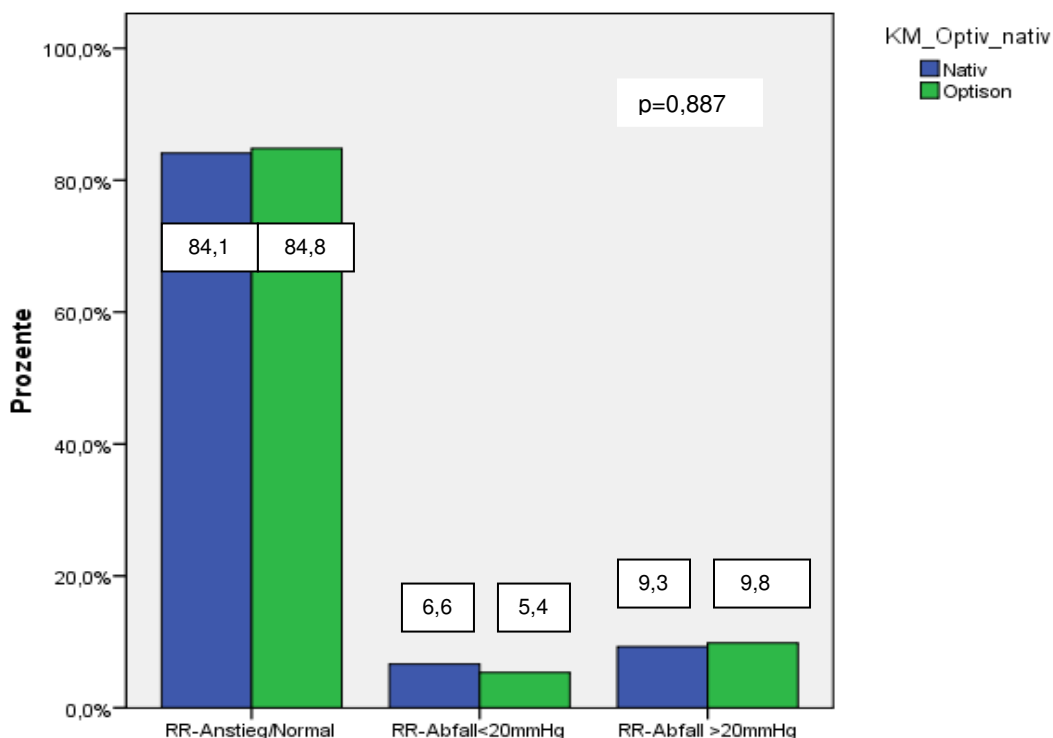


Abbildung 27: Blutdruckabfall während der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. Optison®.

## Weitere Komplikationen:

Bei den nativen Untersuchungen berichteten 7 (2,3%) Patienten von Übelkeit und 19 (6,3%) von den oben erwähnten sonstigen Komplikationen. 276 (91,4%) Untersuchungen verliefen beschwerdefrei. Von den Patienten, die Optison® erhielten, litten 7 (6,2%) unter Übelkeit und 9 (8,0%) unter sonstigen Komplikationen. 96 (85,7%) Patienten entwickelten keinerlei solcher Symptome. In beiden Gruppen kam es während keinem DSE zum Todeseintritt (Tabelle 24, Abbildung 28). Folglich traten während der Untersuchung mit Optison®-Applikation zwar eine höhere Anzahl von Symptomen auf, dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,111$ ).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	Optison®	
Weitere Komplikationen	Keine Komplikationen	Anzahl	276	96	372
		% von KM-Gruppen	91,4%	85,7%	89,9%
	Nausea	Anzahl	7	7	14
		% von KM-Gruppen	2,3%	6,2%	3,4%
	Sonstige Komplikationen	Anzahl	19	9	28
		% von KM-Gruppen	6,3%	8,0%	6,8%
Gesamt		Anzahl	302	112	414
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 24: Weitere Komplikationen während der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. Optison® ( $p=0,111$ ).

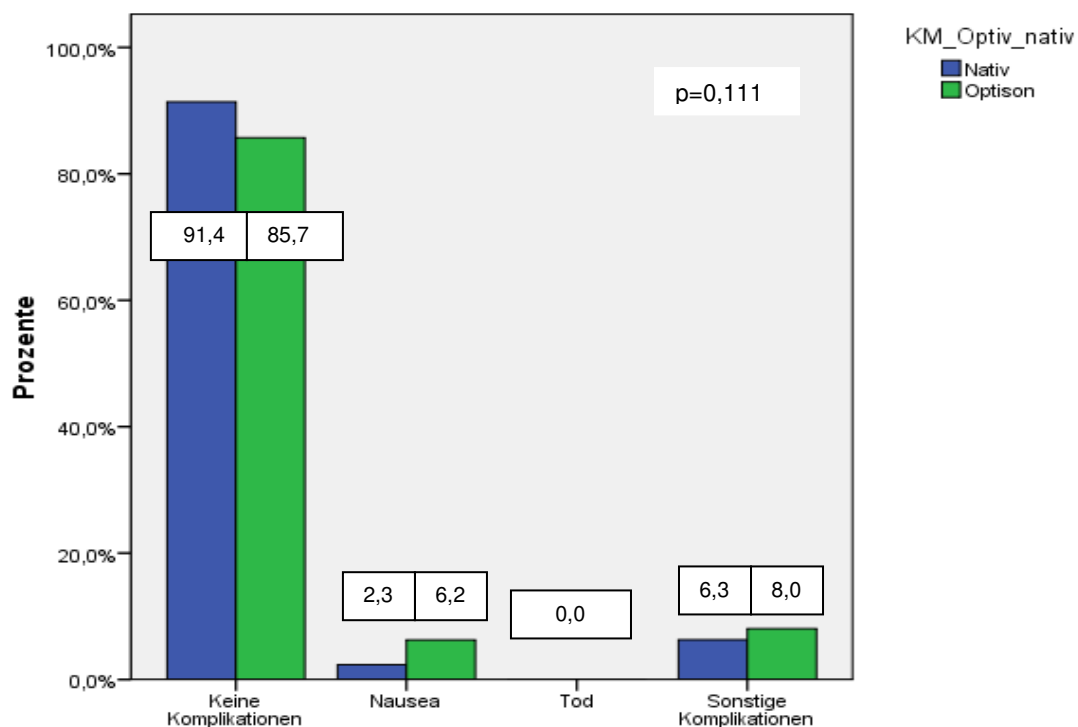


Abbildung 28: Weitere Komplikationen während der DSE bei NHTX: Nativ vs. Optison®.

## Ergebnisse der Stressechokardiogramme:

Von den nativen Untersuchungen wurden 257 (85,1%) als normal, 7 (2,3%) als fraglich und 38 (12,6%) als pathologisch befundet. Aus den 112 DSE mit Optison®-Applikation resultierten hingegen 81 (72,3%) nicht-pathologische, 6 (5,4%) fragliche und 25 (22,3%) pathologische Befunde. Bei Optison®-Gabe wurden folglich signifikant mehr Untersuchungen als pathologisch diagnostiziert ( $p=0,010$ ) (Tabelle 25, Abbildung 29).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	Optison®	
Stressecho-Befund	DSE o.p.B.	Anzahl	257	81	338
		% von KM-Gruppen	85,1%	72,3%	81,6%
	DSE fraglich	Anzahl	7	6	13
		% von KM-Gruppen	2,3%	5,4%	3,1%
	DSE pathologisch	Anzahl	38	25	63
		% von KM-Gruppen	12,6%	22,3%	15,2%
Gesamt		Anzahl	302	112	414
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 25: Ergebnisse der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. Optison® ( $p=0,010$ ).

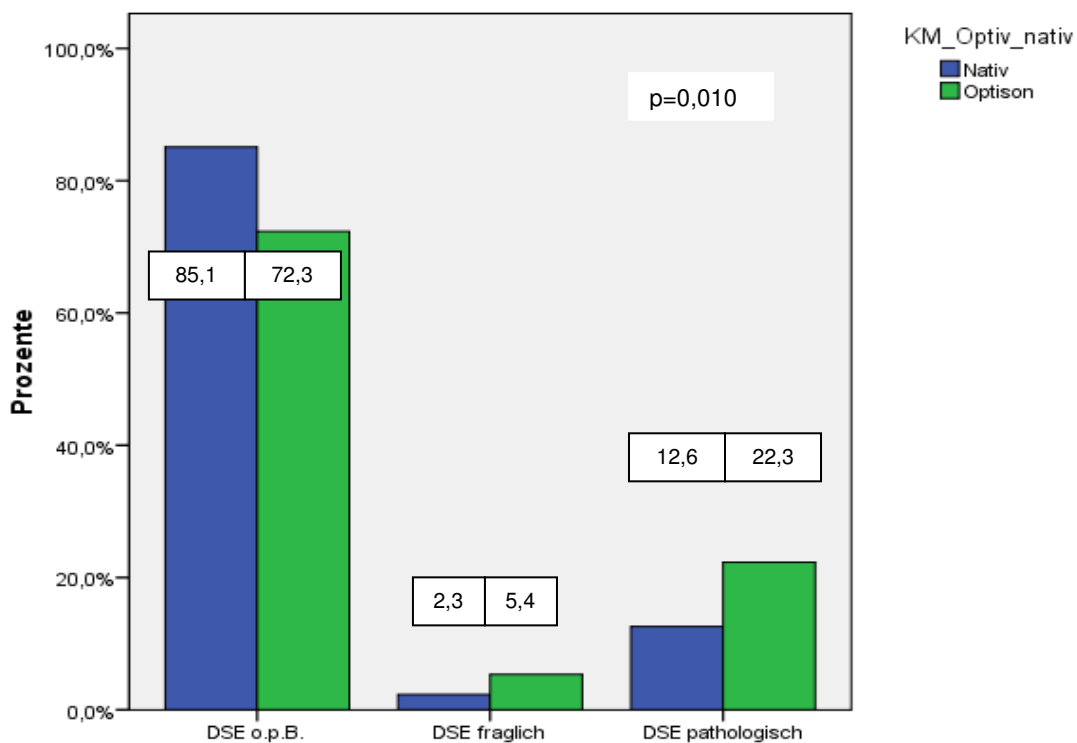


Abbildung 29: Ergebnisse der Stressechokardiographie bei NHTX: Nativ vs. Optison®.

### 3.2. Untersuchung zu möglichen Langzeitnebenwirkungen der nativen und kontrastmittelverstärkten Stressechokardiographie

#### 3.2.1. Patientenanzahl und –einteilung je nach Kontrastmittelapplikation

##### Langzeitauswirkungen einmaliger Kontrastmittelgaben:

Hierfür wurde jeweils der klinische Verlauf von herztransplantierten Patienten nach dem **ersten** nativen (Kontrollgruppe) oder kontrastmittelunterstützten Echokardiogramm beobachtet:

<b>Kontrastmittelgabe</b>	<b>Patientenanzahl</b>
Nur nativ	22
Einmalig SonoVue®	75
Einmalig Optison®	65
Nie SonoVue® (aber evtl. anderes KM)	49

##### Langzeitauswirkungen mehrmaliger Kontrastmittelgaben:

Hierfür wurde jeweils der klinische Verlauf von herztransplantierten Patienten nach dem **zuletzt** durchgeführten nativen oder kontrastmittelunterstützten Echokardiogramm beobachtet:

<b>Kontrastmittelgabe</b>	<b>Patientenanzahl</b>
Nur nativ	22
Einmalig SonoVue®	45
Zwei- oder mehrmalig SonoVue®	30

#### 3.2.2. Methodische Auswertung der Langzeitauswirkungen von einfachen und mehrfachen Kontrastmittelapplikationen während der Stressechokardiographie

In diesem Studienabschnitt wurde die oben aufgeführte Anzahl von herztransplantierten Patienten, an denen ein DSE durchgeführt wurde, in ihrem weiteren klinischen Verlauf beobachtet. Die in 2.6.2. aufgelisteten Ereignisse, die im Anschluss auf die

letzte Untersuchung auftraten, und der Zeitpunkt ihres Auftretens direkt nach dem letzten DSE wurden dokumentiert. Außerdem wurden auch alle Todesfälle und Todesursachen während des gesamten Untersuchungszeitraumes festgehalten. Im Folgenden werden jeweils die Anzahl und Art der Ereignisse nach Kontrastmittelverstärkter Untersuchung mit denen nach nativer Untersuchung quantitativ miteinander verglichen und anhand von Kaplan-Meier-Überlebenskurven anschaulich dargestellt.

### 3.2.2.1. Ereignisraten nach SonoVue®-Applikation

#### **Vergleich 1: Patienten, die nur nativ untersucht wurden vs. Patienten mit genau einmaliger SonoVue®-Gabe**

Es wurden 22 Patienten, die bisher nur nativ untersucht wurden, also noch nie ein Ultraschallkontrastmittel erhalten hatten, mit 75 Patienten verglichen, die genau einmal mit SonoVue® untersucht wurden. Die SonoVue®-Patienten waren im Durchschnitt signifikant älter und ihre Transplantation lag signifikant länger zurück als die der nativen Kontrollgruppe. Außerdem wurden die Patienten mit SonoVue®-Gabe signifikant häufiger bezüglich der errechneten Zielherzfrequenz ausbelastet (Tabelle 26). Es wurde jeweils das anschließende Ereignis, das auf das erste native bzw. mit SonoVue® durchgeführte DSE folgte, dokumentiert. Beobachtungszeitraum war 6 Jahre.

	<b>NATIV (n=22)</b>	<b>SONOVUE® (n=75)</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
<b>Kreatinin, mg/dl</b>	1,7 ± 0,7	2,2 ± 1,8	0,897
<b>Alter, Jahre</b>	53,7 ± 12,4	61,2 ± 9,3	0,005
<b>Jahre seit Transplantation</b>	5,3 ± 4,0	9,7 ± 5,5	<0,001
<b>Patienten, die die Zielfrequenz erreichten</b>	13 (59,1%)	67 (89,3%)	0,002

Tabelle 26: Patientencharakteristika der Gruppen: Nur nativ vs. 1x SonoVue®.

Dabei ergab sich, dass die SonoVue®-Patienten im Anschluss auf das Stressechokardiogramm unter einem geringeren Prozentanteil von Interventionen, Retransplantationen, kardialen Tod und nicht-kardialen Tod litten als die nativ Untersuchten (Tabelle 27, Chi-Quadrat:  $p=0,057$ ) (Abbildung 30).



			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	SonoVue®	
Events innerhalb von 6 Jahren	Kein Event	Anzahl	11	58	69
		% von KM-Gruppen	50,0%	77,3%	71,1%
		Residuen	-4,6	4,6	
	PCI	Anzahl	4	11	15
		% von KM-Gruppen	18,2%	14,7%	15,5%
		Residuen	,6	-,6	
	Re-HTX	Anzahl	1	1	2
		% von KM-Gruppen	4,5%	1,3%	2,1%
		Residuen	,5	-,5	
	kardialer Tod	Anzahl	1	1	2
		% von KM-Gruppen	4,5%	1,3%	2,1%
		Residuen	,5	-,5	
nicht-kardialer Tod	Anzahl	5	4	9	
	% von KM-Gruppen	22,7%	5,3%	9,3%	
	Residuen	3,0	-3,0		
Gesamt		Anzahl	22	75	97
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 27: Ereignisse nach Stressechokardiographie: Nativ vs. 1x SonoVue® (p=0,057).

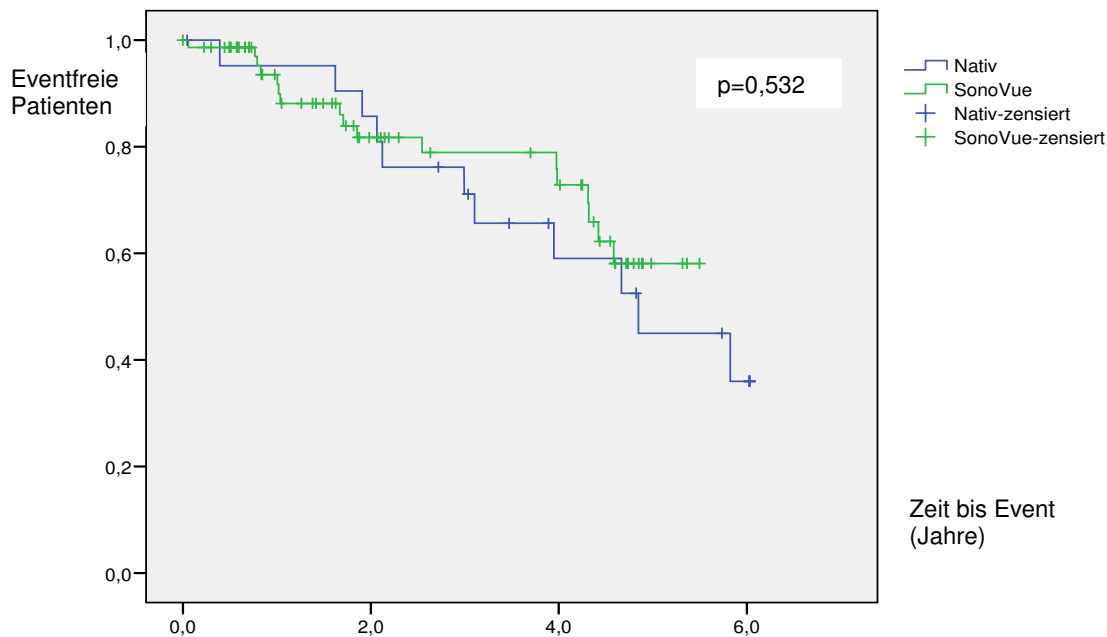


Abbildung 30: Ereignisse im Verlauf: Nativ vs. 1x SonoVue® (Log Rank: p=0,532).

Insgesamt betrachtet entwickelten die SonoVue®-Patienten also signifikant weniger Ereignisse als die native Patientengruppe (Tabelle 28, Chi-Quadrat: p=0,013).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	SonoVue®	
Event innerhalb von 6 Jahren: Ja/Nein	Kein Event	Anzahl	11	58	69
		% von KM-Gruppen	50,0%	77,3%	71,1%
		Residuen	-4,6	4,6	
	Event	Anzahl	11	17	28
		% von KM-Gruppen	50,0%	22,7%	28,9%
		Residuen	4,6	-4,6	
Gesamt		Anzahl	22	75	97
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 28: Ereignis nach Stressechokardiographie nativ vs. 1x SonoVue®: Ja/Nein (p=0,013).

Bei weiterer Beobachtung der einzelnen Patienten wurden alle Patienten festgehalten, die während des Untersuchungszeitraumes innerhalb von 6 Jahren verstarben sowie zum Studienschluss noch am Leben waren. Auch hier fällt auf, dass weniger Patienten, die mit SonoVue® untersucht wurden, einen kardialen sowie nicht-kardialen Tod erlitten als die nativ Untersuchten (Tabelle 29, Chi-Quadrat: p=0,008) (Abbildung 31). Das signifikante Ergebnis in Tabelle 29 lässt sich auf die signifikant unterschiedliche Anzahl von nicht-kardialen Todesfällen zurückführen.

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	SonoVue®	
Todesfälle innerhalb von 6 Jahren	Kein Tod	Anzahl	13	67	80
		% von KM-Gruppen	65,0%	91,8%	86,0%
		Residuen	-4,2	4,2	
	Kardialer Tod	Anzahl	2	1	3
		% von KM-Gruppen	10,0%	1,4%	3,2%
		Residuen	1,4	-1,4	
	Nicht-kardialer Tod	Anzahl	5	5	10
		% von KM-Gruppen	25,0%	6,8%	10,8%
		Residuen	2,8	-2,8	
Gesamt		Anzahl	20	73	93
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 29: Todesraten im Verlauf: Nativ vs. 1x SonoVue® (p=0,008).

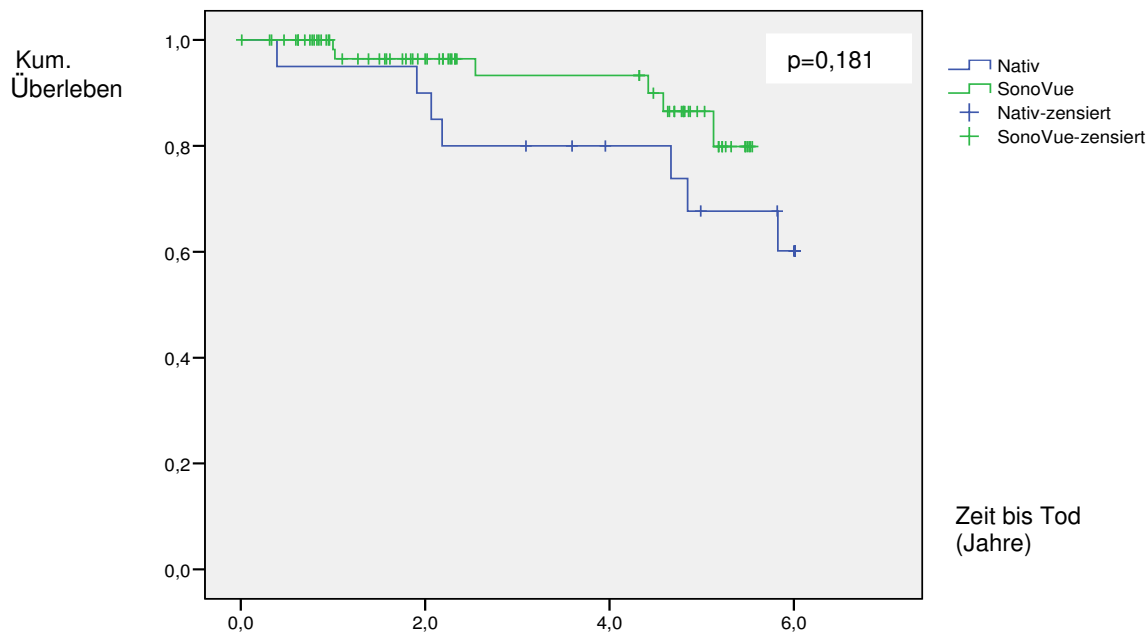


Abbildung 31: Überleben im Verlauf: Nativ vs. 1x SonoVue® (Log Rank: p=0,181).

### Vergleich 2: Patienten, die nie mit SonoVue® untersucht wurden vs. Patienten mit genau einmaliger SonoVue®-Gabe

In diesem Teil der Studie wurden 49 Patienten, die nie SonoVue, aber möglicherweise ein anderes Kontrastmittel erhielten, mit den 75 Patienten, welche genau einmal mit SonoVue® untersucht wurden, verglichen. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 6 Jahren beobachtet. In der Gegenüberstellung waren die mit SonoVue® untersuchten Patienten signifikant älter als ihre Kontrollgruppe und ihre Herztransplantation lag signifikant länger zurück. Außerdem wurde die SonoVue®-Gruppe signifikant häufiger nach der Herzfrequenz ausbelastet (Tabelle 30).

	NIE SONOVUE® (n=49)	SONOVUE® (n=75)	Signifikanz (p)
Kreatinin, mg/dl	2,2 ± 1,5	2,2 ± 1,8	0,142
Alter, Jahre	54,8 ± 11,2	61,2 ± 9,3	0,001
Jahre seit Transplantation	6,4 ± 4,1	9,7 ± 5,5	0,001
Patienten, die die Ziel- frequenz erreichten	28 (57,1%)	67 (89,3%)	<0,001

Tabelle 30: Patientencharakteristika der Gruppen: Nie SonoVue® vs. 1x SonoVue®.

Auch hier ergaben sich ähnliche Ergebnisse: Die SonoVue®-Patienten litten unter signifikant weniger Ereignissen im Anschluss auf das Echokardiogramm und es wurde eine geringere Prozentzahl von koronarangiographischen Interventionen und Re-transplantationen an ihnen durchgeführt als an den Patienten mit nativer Untersuchung (Tabelle 31, Chi-Quadrat:  $p=0,002$ ) (Abbildung 32).

			KM-Gruppen		Gesamt
			NIE Sonovue®	SonoVue®	
Events innerhalb von 6 Jahren	Kein Event	Anzahl	21	58	79
		% von KM-Gruppen	42,9%	77,3%	63,7%
		Residuen	-10,2	10,2	
	PCI	Anzahl	13	11	24
		% von KM-Gruppen	26,5%	14,7%	19,4%
		Residuen	3,5	-3,5	
	Re-HTX	Anzahl	2	1	3
		% von KM-Gruppen	4,1%	1,3%	2,4%
		Residuen	,8	-,8	
	Kardialer Tod	Anzahl	5	1	6
		% von KM-Gruppen	10,2%	1,3%	4,8%
		Residuen	2,6	-2,6	
Nicht-Kardialer Tod	Anzahl	8	4	12	
	% von KM-Gruppen	16,3%	5,3%	9,7%	
	Residuen	3,3	-3,3		
Gesamt		Anzahl	49	75	124
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 31: Ereignisse nach Stressechokardiographie: Nie SonoVue® vs. 1x SonoVue® ( $p=0,002$ ).

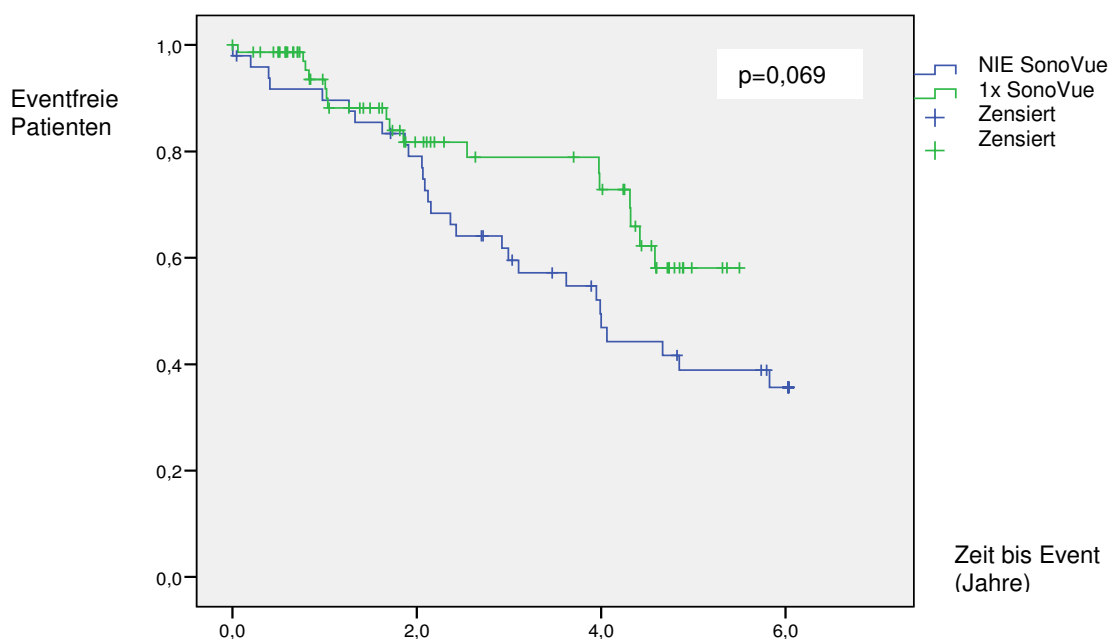


Abbildung 32: Ereignisse im Verlauf: Nie SonoVue® vs. 1x SonoVue® (Log Rank:  $p=0,069$ ).

Betrachtet man die Anzahl der Todesfälle, welche während des 6jährigen Beobachtungszeitraums in den beiden Vergleichsgruppen auftraten, so unterscheiden sich diese auch signifikant (Tabelle 32, Chi-Quadrat:  $p < 0,001$ ) (Abbildung 33).

			KM-Gruppen		Gesamt
			NIE SonoVue®	SonoVue®	
Todesfälle innerhalb von 6 Jahren	Kein Tod	Anzahl	27	67	94
		% von KM-Gruppen	61,4%	91,8%	80,3%
		Residuen	-8,4	8,4	
	Kardialer Tod	Anzahl	7	1	8
		% von KM-Gruppen	15,9%	1,4%	6,8%
		Residuen	4,0	-4,0	
	Nicht-kardialer Tod	Anzahl	10	5	15
		% von KM-Gruppen	22,7%	6,8%	12,8%
		Residuen	4,4	-4,4	
Gesamt		Anzahl	44	73	117
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 32: Todesraten im Verlauf: Nie SonoVue® vs. 1x SonoVue® ( $p < 0,001$ ).

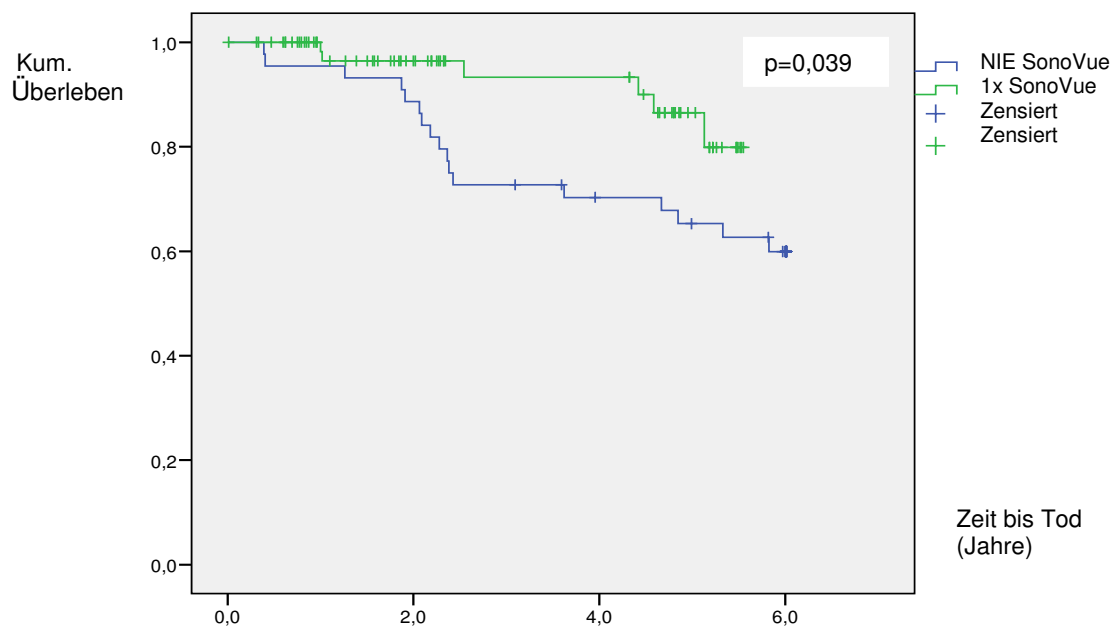


Abbildung 33: Überleben im Verlauf: Nie SonoVue® vs. 1x SonoVue® (Log Rank:  $p = 0,039$ ).

### Vergleich 3: Patienten mit einmaliger vs. mindestens zweimaliger vs. keiner SonoVue®-Applikation

Um eine mögliche kumulative Wirkung von SonoVue® bei mehrfacher Anwendung an einem Patienten feststellen zu können, wurden die Patienten in 3 Gruppen einge-

teilt: 22 Patienten, die nur nativ untersucht wurden, 45 Patienten, die einmalig SonoVue® erhielten und 30 Patienten, die mindestens zweimal SonoVue® erhielten. Im Vergleich waren sowohl die Patienten, die einmalig SonoVue® erhielten, sowie die Patienten mit mehrfacher SonoVue®-Gabe signifikant älter und hatten ein älteres Spenderorgan als ihre Kontrollgruppe (Tabelle 33). Es wurde jeweils das anschließende Ereignis, das auf das letzte native bzw. mit SonoVue® am Patienten durchgeführte DSE folgte, dokumentiert. Beobachtungszeitraum waren 3 Jahre.

	NATIV (n=22)	1x SonoVue® (n=45)	≥2x SonoVue® (n=30)	Sig. (p)
Kreatinin, mg/dl	1,6 ± 0,8	2,3 ± 2,0	2,0 ± 1,6	0,524
Alter, Jahre	56,1 ± 11,5	63,3 ± 7,6	61,6 ± 10,4	0,031
Jahre seit Transplantation	7,8 ± 4,6	10,3 ± 6,0	12,2 ± 5,2	0,021
Patienten, die die Zielfrequenz erreichten	18 (81,8%)	40 (88,9%)	24 (80,0%)	0,302

Tabelle 33: Patientencharakteristika der Gruppen: Nativ vs. 1x SonoVue® vs. ≥ 2x SonoVue®.

Dabei ergab sich, dass die SonoVue®-Patienten, egal ob einfache oder mehrfache SonoVue®-Gabe, unter einem geringeren Prozentanteil von Interventionen, Retransplantationen, kardialen Tod und nicht-kardialen Tod litten als die nativ Untersuchten (Tabelle 34, Chi-Quadrat: p=0,586) (Abbildung 34).

			KM-Gruppen			Gesamt
			1x SonoVue®	≥2x SonoVue®	Nativ	
Events innerhalb von 3 Jahren	Kein Event	Anzahl	34	24	12	70
		% von KM-Gruppen	75,6%	80,0%	54,5%	72,2%
		Residuen	1,5	2,4	-3,9	
	PCI	Anzahl	6	4	4	14
		% von KM-Gruppen	13,3%	13,3%	18,2%	14,4%
		Residuen	-,5	-,3	,8	
	Re-HTX	Anzahl	1	0	1	2
		% von KM-Gruppen	2,2%	,0%	4,5%	2,1%
		Residuen	,1	-,6	,5	
	Kardialer Tod	Anzahl	1	0	1	2
		% von KM-Gruppen	2,2%	,0%	4,5%	2,1%
		Residuen	,1	-,6	,5	
	Nicht-Kardialer Tod	Anzahl	3	2	4	9
		% von KM-Gruppen	6,7%	6,7%	18,2%	9,3%
		Residuen	-1,2	-,8	2,0	
Gesamt		Anzahl	45	30	22	97
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 34: Ereignisse nach Stressechokardiographie: 1x SonoVue® vs. ≥2x SonoVue® vs. nativ (p=0,586).

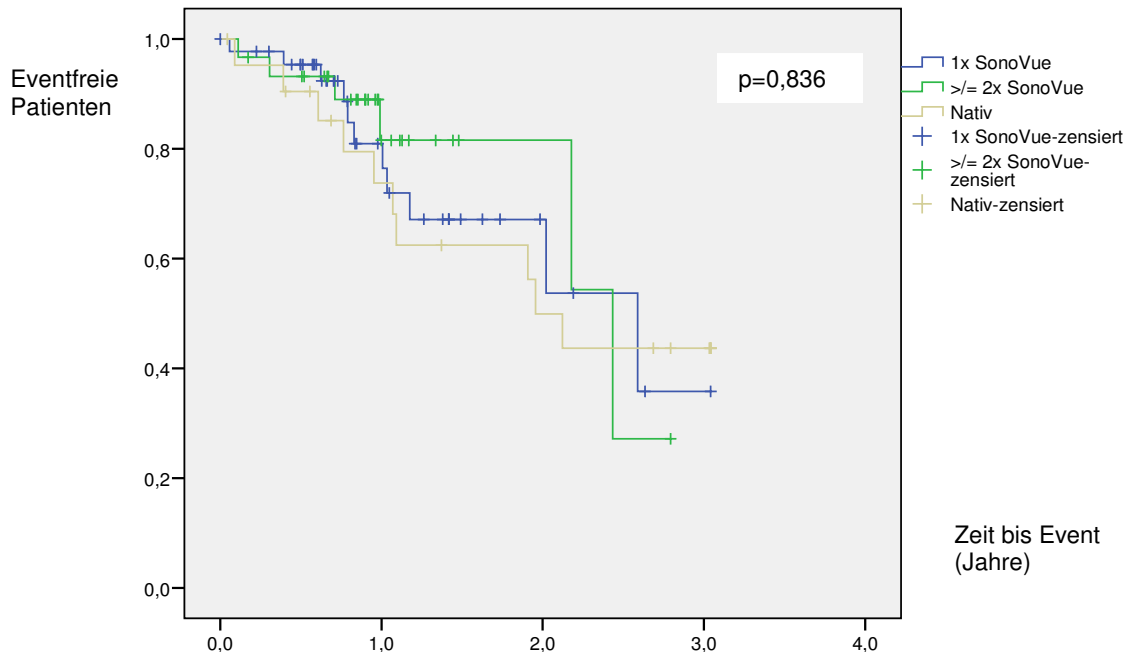


Abbildung 34: Ereignisse im Verlauf: 1x SonoVue® vs. ≥2x SonoVue® vs. nativ (Log Rank: p=0,836).

Auch die Prozentzahl der innerhalb von 3 Jahren auftretenden Todesfälle ist in den beiden SonoVue®-Gruppen geringer als in der nativen Gruppe (Tabelle 35, Chi-Quadrat: p=0,107) (Abbildung 35).

			KM-Gruppen			Gesamt
			1x SonoVue®	≥ 2x SonoVue®	Nativ	
Todesfälle innerhalb von 3 Jahren	Kein Tod	Anzahl	39	28	14	81
		% von KM-Gruppen	90,7%	93,3%	70,0%	87,1%
		Residuen	1,5	1,9	-3,4	
	Kardialer Tod	Anzahl	1	0	2	3
		% von KM-Gruppen	2,3%	,0%	10,0%	3,2%
		Residuen	-,4	-1,0	1,4	
	Nicht-kardialer Tod	Anzahl	3	2	4	9
		% von KM-Gruppen	7,0%	6,7%	20,0%	9,7%
		Residuen	-1,2	-,9	2,1	
Gesamt		Anzahl	43	30	20	93
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 35: Todesraten im Verlauf: 1x SonoVue® vs. ≥2x SonoVue® vs. nativ (p=0,107).

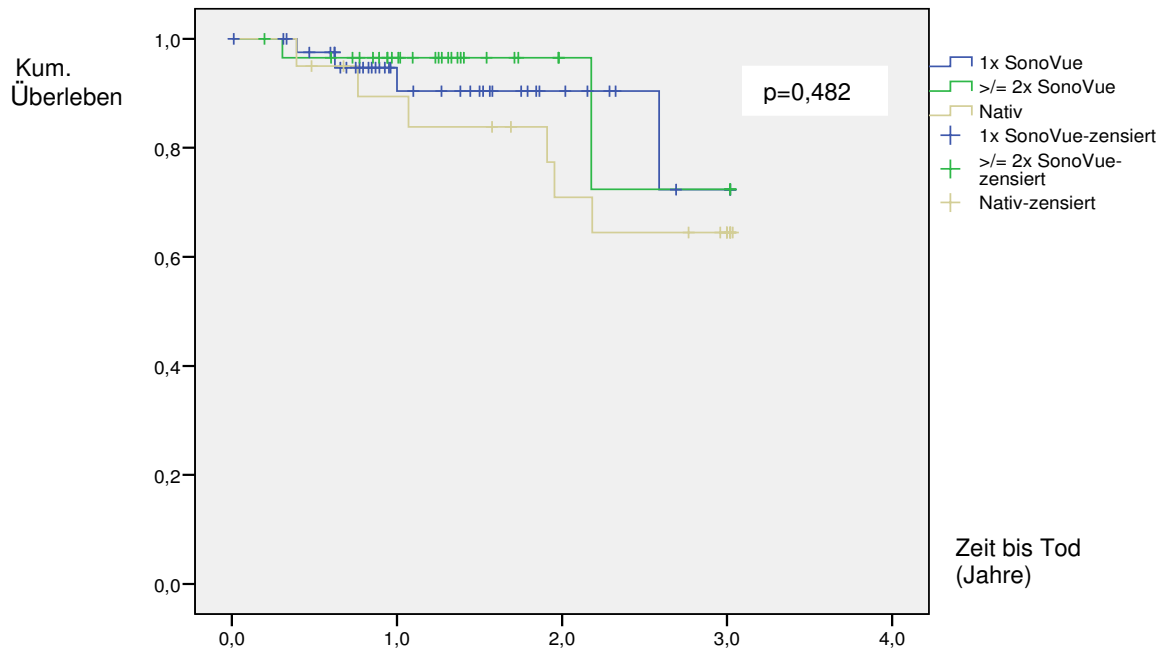


Abbildung 35: Überleben im Verlauf: 1x SonoVue® vs. ≥2x SonoVue® vs. nativ (Log Rank: p=0,482).

### 3.2.2.2. Ereignisraten nach Optison®-Applikation

#### Patienten, die nur nativ untersucht wurden vs. Patienten mit genau einmaliger Optison®-Gabe

Es wurden 22 Patienten, die bisher nur nativ untersucht wurden, mit 65 Patienten, welche genau einmal Optison® erhielten, in ihrem klinischen Verlauf verglichen. Die Herztransplantation der Optison®-Patienten lag im Durchschnitt signifikant länger zurück als die der nativen Kontrollgruppe (Tabelle 36). Es wurde jeweils das anschließende Ereignis, das auf das erste native bzw. mit Optison® durchgeführte DSE folgte, festgehalten. Beobachtungszeitraum waren 8 Jahre.

	NATIV (n=22)	OPTISON® (n=65)	Signifikanz (p)
Kreatinin, mg/dl	1,7 ± 0,7	2,3 ± 1,8	0,139
Alter, Jahre	53,7 ± 12,4	56,3 ± 9,6	0,429
Jahre seit Transplantation	5,3 ± 4,0	7,4 ± 4,4	0,039
Patienten, die die Zielfrequenz erreichten	13 (59,1%)	40 (61,5%)	0,594

Tabelle 36: Patientencharakteristika der Gruppen: Nativ vs. 1x Optison®.



Hierbei ergab sich, dass die Optison®-Gruppe zwar prozentual häufiger Interventionen erhielt und häufiger einen Myokardinfarkt sowie einen kardialen Tod erlitt, jedoch insgesamt weniger Ereignisse aufgrund weniger nicht-kardialer Tode entwickelte als die native Patientengruppe (Tabelle 37, Chi-Quadrat:  $p=0,435$ ) (Abbildung 36).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	Optison®	
Events	Kein Event	Anzahl	9	31	40
		% von KM-Gruppen	40,9%	47,7%	46,0%
		Residuen	-1,1	1,1	
	Myokardinfarkt	Anzahl	0	1	1
		% von KM-Gruppen	,0%	1,5%	1,1%
		Residuen	-,3	,3	
	PCI	Anzahl	5	19	24
		% von KM-Gruppen	22,7%	29,2%	27,6%
		Residuen	-1,1	1,1	
	Re-HTX	Anzahl	1	1	2
		% von KM-Gruppen	4,5%	1,5%	2,3%
		Residuen	,5	-,5	
	Kardialer Tod	Anzahl	1	6	7
		% von KM-Gruppen	4,5%	9,2%	8,0%
		Residuen	-,8	,8	
Nicht-Kardialer Tod	Anzahl	6	7	13	
	% von KM-Gruppen	27,3%	10,8%	14,9%	
	Residuen	2,7	-2,7		
Gesamt		Anzahl	22	65	87
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 37: Ereignisse nach Stressechokardiographie: Nativ vs. 1x Optison® ( $p=0,435$ ).

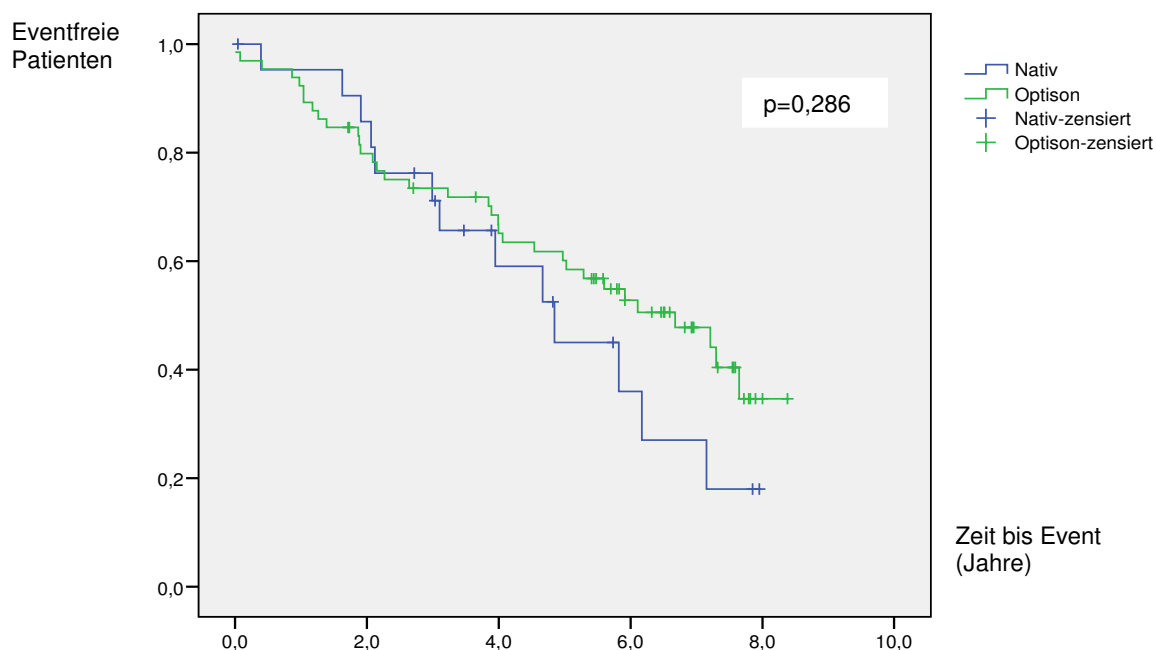


Abbildung 36: Ereignisse im Verlauf: Nativ vs. 1x Optison® (Log Rank:  $p=0,286$ ).

Auch bei Betrachtung der insgesamt aufgetretenen Anzahl von Todesfällen fällt auf, dass prozentual weniger Optison®-Patienten verstarben als nativ Untersuchte. Dies liegt vor allem an der hohen Rate von nicht-kardialen Todesfällen in der Nativ-Gruppe (Tabelle 38, Chi-Quadrat:  $p=0,543$ ) (Abbildung 37).

			KM-Gruppen		Gesamt
			Nativ	Optison®	
Todesfälle	Kein Tod	Anzahl	12	42	54
		% von KM-Gruppen	60,0%	70,0%	67,5%
		Residuen	-1,5	1,5	
	Kardialer Tod	Anzahl	2	7	9
		% von KM-Gruppen	10,0%	11,7%	11,3%
		Residuen	-,3	,3	
	Nicht-kardialer Tod	Anzahl	6	11	17
		% von KM-Gruppen	30,0%	18,3%	21,3%
		Residuen	1,8	-1,8	
Gesamt		Anzahl	20	60	80
		% von KM-Gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 38: Todesraten im Verlauf: Nativ vs. 1x Optison® ( $p=0,543$ ).

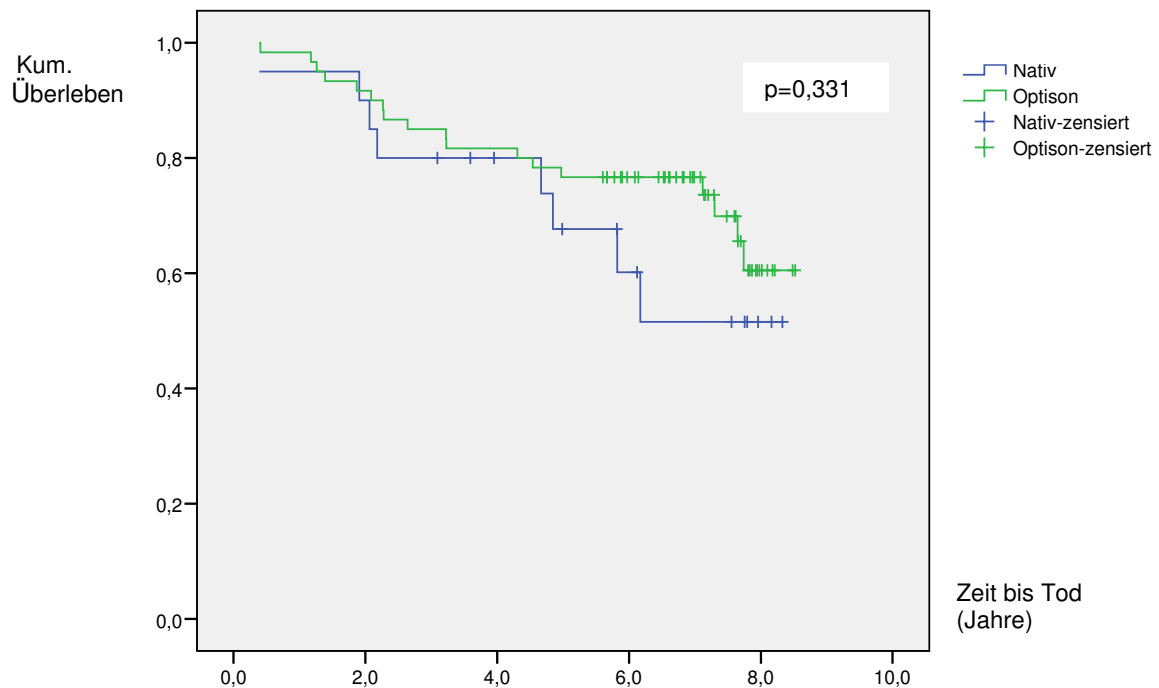


Abbildung 37: Überleben im Verlauf: Nativ vs. 1x Optison® (Log Rank:  $p=0,331$ ).

### 3.3. Prognostische Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Stressechokardiographie nach Herztransplantation

Für diesen Abschnitt der Studie wurden 492 an herztransplantierten Patienten durchgeführte DSE aus dem Zeitraum Juli 1999 bis Februar 2008 herangezogen. Je nach Befund und Kontrastmittelgabe wurden 4 verschiedene Gruppen gebildet:

- 18 (3,7%) pathologische DSE mit Kontrastmittelapplikation
- 35 (7,1%) pathologische native DSE
- 176 (35,8%) unauffällige DSE mit Kontrastmittelapplikation
- 247 (50,2%) unauffällige native DSE

Die restlichen 16 (3,3%) Untersuchungen wurden als unklarer Befund gewertet und trugen nicht zu folgender Studie bei. Alle Patienten aus den verschiedenen Gruppen wurden nachbeobachtet und die im letzten Kapitel erwähnten eventuell auftretenden Ereignisse wurden sowohl während des gesamten Studienverlaufes als auch spezifisch in den ersten 3 Jahren nach dem Stressechokardiogramm dokumentiert.

#### 3.3.1. Ereignisse nach pathologischem Stressechobefund: Nativ vs. Kontrastmittel

Die Ereignisraten der 18 Patienten nach pathologischem DSE mit Kontrastmittelapplikation werden im Folgenden mit den Raten der 35 Patienten ohne Kontrastmittelverstärkung verglichen. Hinsichtlich des Alters, dem Zurückliegen der Transplantation und der Nierenfunktion zum Zeitpunkt des DSE unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht signifikant. Auch die Anzahl der nach Herzfrequenz ausbelasteten Patienten wich nicht signifikant voneinander ab (Tabelle 39).

	Pathologisches DSE mit KM (n=18)	Pathologisches DSE ohne KM (n=35)	p
Kreatinin, mg/dl	2,2 ± 1,1	2,3 ± 1,9	0,598
Alter, Jahre	55,5 ± 9,9	53,5 ± 12,4	0,693
Jahre seit Transplantation	8,4 ± 4,5	7,9 ± 4,5	0,744
Patienten, die die Zielfrequenz erreichten	10 (55,6%)	20 (57,1%)	0,477

Tabelle 39: Charakteristika der Patienten mit pathologischem Stressechokardiographiebefund: Nativ vs. Kontrastmittel.

### 3.3.1.1. Ereignisse während des gesamten klinischen Verlaufes

Bei Betrachtung der Langzeitverläufe von Patienten mit pathologischem Befund des DSE fällt auf, dass prozentual mehr Patienten mit Kontrastmittelverstärkung an einem Ereignis litten als Patienten, die nativ untersucht wurden. Die prognostische Aussagekraft eines pathologischen Untersuchungsergebnisses war folglich mit Kontrastmittelgabe höher als ohne. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (Tabelle 40, Chi-Quadrat:  $p=0,380$ ) (Abbildung 38).

			Nativ vs. Kontrastmittel		Gesamt
			Pathologisches DSE mit KM	Pathologisches DSE ohne KM	
Event: Ja/Nein	Kein Event	Anzahl	8	20	28
		% von Nativ vs. KM	44,4%	57,1%	52,8%
		Residuen	-1,5	1,5	
	Event	Anzahl	10	15	25
		% von Nativ vs. KM	55,6%	42,9%	47,2%
Residuen		1,5	-1,5		
Gesamt		Anzahl	18	35	53
		% von Nativ vs. KM	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 40: Ereignisse nach pathologischem DSE: Nativ vs. Kontrastmittel ( $p=0,380$ ).

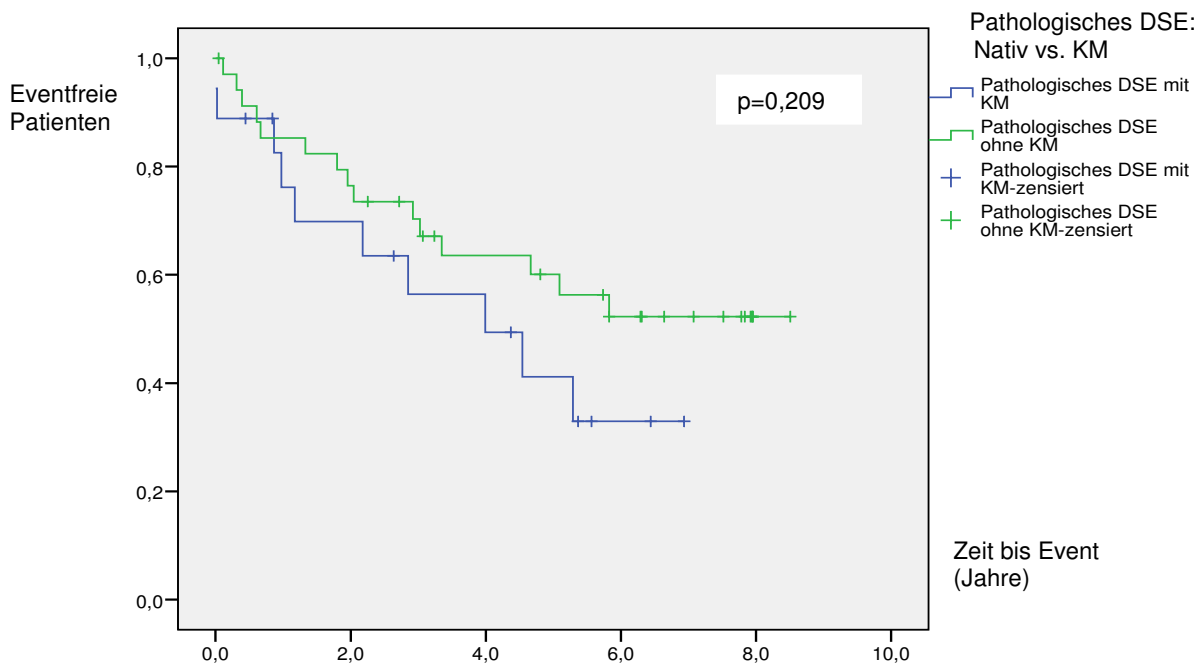


Abbildung 38: Ereignisse nach pathologischem DSE im Verlauf: Nativ vs. Kontrastmittel (Log Rank:  $p=0,209$ ).

### 3.3.1.2. Ereignisse während der ersten 3 Jahre nach Stressechokardiographie

Schon im ersten Jahr nach einem pathologisch befundenen DSE traten häufiger Ereignisse bei Patienten auf, die mit Kontrastmittel untersucht worden waren, als bei Patienten nach nativer Untersuchung (Tabelle 41, Chi-Quadrat:  $p=0,466$ ). Auch innerhalb von 2 Jahren sowie 3 Jahren nach der Untersuchung mit pathologischem Ergebnis entwickelten die Patienten mit Kontrastmittelverstärkung mehr Ereignisse als die Patienten mit nativer Untersuchung (Tabelle 42, Chi-Quadrat:  $p=0,872$ ) (Tabelle 43, Chi-Quadrat:  $p=0,587$ ).

			Nativ vs. Kontrastmittel		Gesamt
			Pathologisches DSE mit KM	Pathologisches DSE ohne KM	
Events im 1. Jahr nach DSE	Kein Event im 1. Jahr nach DSE	Anzahl	14	30	44
		% von Nativ vs. KM	77,8%	85,7%	83,0%
		Residuen	-,9	,9	
	Event im 1. Jahr nach DSE	Anzahl	4	5	9
		% von Nativ vs. KM	22,2%	14,3%	17,0%
		Residuen	,9	-,9	
Gesamt		Anzahl	18	35	53
		% von Nativ vs. KM	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 41: Ereignisse im 1. Jahr nach pathologischem DSE: Nativ vs. Kontrastmittel ( $p=0,466$ ).

			Nativ vs. Kontrastmittel		Gesamt
			Pathologisches DSE mit KM	Pathologisches DSE ohne KM	
Events innerhalb von 2 Jahren nach DSE	Kein Event in 2 Jahren nach DSE	Anzahl	13	26	39
		% von Nativ vs. KM	72,2%	74,3%	73,6%
		Residuen	-,2	,2	
	Event in 2 Jahren nach DSE	Anzahl	5	9	14
		% von Nativ vs. KM	27,8%	25,7%	26,4%
		Residuen	,2	-,2	
Gesamt		Anzahl	18	35	53
		% von Nativ vs. KM	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 42: Ereignisse innerhalb von 2 Jahren nach pathologischem DSE: Nativ vs. Kontrastmittel ( $p=0,872$ ).

			Nativ vs. Kontrastmittel		Gesamt
			Pathologisches DSE mit KM	Pathologisches DSE ohne KM	
Events innerhalb von 3 Jahren nach DSE	Kein Event in 3 Jahren nach DSE	Anzahl	11	24	35
		% von Nativ vs. KM	61,1%	68,6%	66,0%
		Residuen	-,9	,9	
	Event in 3 Jahren nach DSE	Anzahl	7	11	18
		% von Nativ vs. KM	38,9%	31,4%	34,0%
		Residuen	,9	-,9	
Gesamt		Anzahl	18	35	53
		% von Nativ vs. KM	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 43: Ereignisse innerhalb von 3 Jahren nach pathologischem DSE: Nativ vs. Kontrastmittel (p=0,587).

Die prognostische Aussagekraft eines pathologischen Untersuchungsergebnisses war folglich sowohl im gesamten Beobachtungszeitraum als auch in den ersten 3 Jahren nach dem DSE mit Kontrastmittelgabe höher als ohne Kontrastmittelapplikation. Diese Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant.

### 3.3.2. Ereignisse nach unauffälligem Stressechobefund: Nativ vs. Kontrastmittel

Im folgenden Abschnitt werden die Eventraten der 176 Patienten nach unauffälligem DSE mit Kontrastmittelapplikation mit denen der 247 Patienten ohne Kontrastmittelverstärkung verglichen. Hierbei ist zu erwähnen, dass die Patientengruppe mit Kontrastmittelgabe zum Zeitpunkt des DSE im Durchschnitt signifikant älter war als die native Kontrollgruppe (Tabelle 44).

	Unauffälliges DSE mit KM (n=176)	Unauffälliges DSE ohne KM (n=247)	p
Kreatinin, mg/dl	2,2 ± 1,7	2,1 ± 1,6	0,913
Alter, Jahre	59,8 ± 9,7	57,2 ± 10,6	0,028
Jahre seit Transplantation	9,2 ± 5,3	8,9 ± 4,8	0,728
Patienten, die die Zielfrequenz erreichten	136 (77,3%)	181 (73,3%)	0,177

Tabelle 44: Charakteristika der Patienten mit unauffälligem Stressechokardiographiebefund: Nativ vs. Kontrastmittel.

#### 3.3.2.1. Ereignisse während des gesamten klinischen Verlaufes

Bei Langzeitbeobachtung der herztransplantierten Patienten mit unauffälligem DSE-Befund fällt auf, dass von den Patienten mit Kontrastmittelapplikation etwas weniger

Patienten im gesamten Studienzeitraum ein Ereignis entwickelten als die nativ Untersuchten. Der Unterschied ist jedoch sehr gering und statistisch nicht signifikant (Tabelle 45, Chi-Quadrat:  $p=0,482$ ).

			Nativ vs. Kontrastmittel		Gesamt
			Unauffälliges DSE mit KM	Unauffälliges DSE ohne KM	
Event: Ja/Nein	Kein Event	Anzahl	117	156	273
		% von Nativ vs. KM	66,5%	63,2%	64,5%
		Residuen	3,4	-3,4	
	Event	Anzahl	59	91	150
		% von Nativ vs. KM	33,5%	36,8%	35,5%
		Residuen	-3,4	3,4	
Gesamt		Anzahl	176	247	423
		% von Nativ vs. KM	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 45: Ereignisse nach unauffälligem DSE: Nativ vs. Kontrastmittel ( $p=0,482$ ).

### 3.3.2.2. Ereignisse während der ersten 3 Jahre nach Stressechokardiographie

Betrachtet man lediglich die ersten 3 Jahre nach den unauffälligen DSE so sieht man, dass auch hier weniger Patienten mit Kontrastmittelgabe an einem Ereignis litten als die Patienten ohne Kontrastmittelgabe (Tabelle 46, Chi-Quadrat:  $p=0,306$ ).

			Nativ vs. Kontrastmittel		Gesamt
			Unauffälliges DSE mit KM	Unauffälliges DSE ohne KM	
Events innerhalb von 3 Jahren nach DSE	Kein Event in 3 Jahren nach DSE	Anzahl	144	192	336
		% von Nativ vs. KM	81,8%	77,7%	79,4%
		Residuen	4,2	-4,2	
	Event in 3 Jahren nach DSE	Anzahl	32	55	87
		% von Nativ vs. KM	18,2%	22,3%	20,6%
		Residuen	-4,2	4,2	
Gesamt		Anzahl	176	247	423
		% von Nativ vs. KM	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 46: Ereignisse innerhalb von 3 Jahren nach unauffälligem DSE: Nativ vs. Kontrastmittel ( $p=0,306$ ).

Somit war auch die prognostische Aussagekraft eines nicht-pathologischen Untersuchungsergebnisses folglich sowohl im gesamten Beobachtungszeitraum als auch in den ersten 3 Jahren nach einem DSE mit Kontrastmittelgabe höher als ohne Kontrastmittelapplikation.

### 3.3.3. Testgenauigkeit des Stressechos: Nativ vs. Kontrastmittel

Mit Hilfe der Berechnung von Sensitivität, Spezifität, sowie prädiktiven Werten werden im folgenden Teil der Studie die Testgenauigkeiten für die Vorhersage von Ereignissen (siehe letztes Kapitel) von nativer und kontrastmittelverstärkter Dobutamin-Stressechokardiographie miteinander verglichen.

#### 3.3.3.1. Testgenauigkeit während des gesamten klinischen Verlaufes

##### Native Stressechokardiographie:

	Pathologisches DSE ohne KM (n=35)	Unauffälliges DSE ohne KM (n=247)	p
Kreatinin, mg/dl	2,3 ± 1,9	2,1 ± 1,6	0,494
Alter, Jahre	53,5 ± 12,4	57,2 ± 10,6	0,111
Jahre seit Transplantation	7,9 ± 4,5	8,9 ± 4,8	0,311
Patienten, die die Zielfrequenz erreichten	20 (57,1%)	181 (73,3%)	0,079

Tabelle 47: Charakteristika der Patienten mit nativem DSE: Pathologisch vs. unauffällig.

Hinsichtlich der Patientencharakteristika ist anzumerken, dass sich die beiden nativen Vergleichsgruppen in keinem Punkt signifikant voneinander unterscheiden (Tabelle 47). Im klinischen Verlauf der Patienten, die nativ untersucht wurden, litten 42,9% der Patienten nach pathologischem Ergebnis und 36,8% der Patienten nach unauffälligem Ergebnis der Stressechokardiographie an einem Ereignis (Tabelle 48, Chi-Quadrat:  $p=0,492$ ). Dies entspricht einer Sensitivität von 14,2% und einer Spezifität von 88,6%. Positiv und negativ prädiktiver Wert liegen bei 42,9% und 63,2%. Die Testgenauigkeit ist somit 60,6%.

			Pathologisch vs. unauffällig		Gesamt
			Pathologisches DSE ohne KM	Unauffälliges DSE ohne KM	
Events nach nativem DSE	Kein Event	Anzahl	20	156	176
		% von Pathologisch vs. unauffällig	57,1%	63,2%	62,4%
		Residuen	-1,8	1,8	
	Event	Anzahl	15	91	106
		% von Pathologisch vs. unauffällig	42,9%	36,8%	37,6%
		Residuen	1,8	-1,8	
Gesamt		Anzahl	35	247	282
		% von Pathologisch vs. unauffällig	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 48: Ereignisse nach nativem DSE: Pathologisch vs. unauffällig ( $p=0,492$ ).



## Kontrastmittelverstärkte Stressechokardiographie:

	Pathologisches DSE mit KM (n=18)	Unauffälliges DSE mit KM (n=176)	p
Kreatinin, mg/dl	2,2 ± 1,1	2,2 ± 1,7	0,231
Alter, Jahre	55,5 ± 9,9	59,8 ± 9,7	0,108
Jahre seit Transplantation	8,4 ± 4,5	9,2 ± 5,3	0,674
Patienten, die die Zielfrequenz erreichten	10 (55,6%)	136 (77,3%)	0,034

Tabelle 49: Charakteristika der Patienten mit kontrastmittelverstärktem DSE: Pathologisch vs. unauffällig.

Bei der Gegenüberstellung dieser beiden Patientengruppen fällt auf, dass die Patienten mit unauffälligem DSE-Befund signifikant häufiger die errechnete Zielfrequenz erreichten als die Patienten mit pathologischem Befund (Tabelle 49). Beobachtet man die Patienten, die mit Kontrastmittel untersucht wurden, so entwickelten 55,6% der Patienten mit pathologischem Befund und nur 33,5% der Patienten mit unauffälligem Befund ein Ereignis (Tabelle 50, Chi-Quadrat:  $p=0,063$ ). Hieraus errechnen sich eine Sensitivität von 14,5% und eine Spezifität von 93,6%. Positiv prädiktiver und negativ prädiktiver Wert sind 55,6% und 66,5%. Die Testgenauigkeit liegt somit bei 65,5%.

			Pathologisch vs. unauffällig		Gesamt
			Pathologisches DSE mit KM	Unauffälliges DSE mit KM	
Events nach DSE mit KM	Kein Event	Anzahl	8	117	125
		% von Pathologisch vs. unauffällig	44,4%	66,5%	64,4%
		Residuen	-3,6	3,6	
	Event	Anzahl	10	59	69
		% von Pathologisch vs. unauffällig	55,6%	33,5%	35,6%
		Residuen	3,6	-3,6	
Gesamt		Anzahl	18	176	194
		% von Pathologisch vs. unauffällig	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 50: Ereignisse nach kontrastmittelverstärktem DSE: Pathologisch vs. unauffällig ( $p=0,063$ ).

Vergleicht man schließlich die oben errechneten Werte, so sind Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte und Testgenauigkeit bei der Untersuchung mit Kontrastmittelgabe höher als bei der nativen Untersuchung. Die prognostische Aussagekraft der Stressechokardiographie wurde somit durch Kontrastmittelapplikation erhöht (Tabelle 51).

	Natives DSE	Kontrastmittelverstärkung
<b>Sensitivität</b>	14,2%	14,5%
<b>Spezifität</b>	88,6%	93,6%
<b>Positiv prädiktiver Wert</b>	42,9%	55,6%
<b>Negativ prädiktiver Wert</b>	63,2%	66,5%
<b>Testgenauigkeit</b>	60,6%	65,5%

Tabelle 51: Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte und Testgenauigkeit: Nativ vs. KM-Verstärkung.

### 3.3.3.2. Testgenauigkeit während der ersten 3 Jahre nach Stressechokardiographie

#### **Native Stressechokardiographie:**

Betrachtet man lediglich den klinischen Verlauf der Patienten während der ersten 3 Jahre nach dem nativen DSE, so stellt man fest, dass 31,4% der Patienten nach pathologischem Befund und 22,3% nach unauffälligem Befund ein Ereignis erlitten (Tabelle 52, Chi-Quadrat:  $p=0,231$ ). Daraus ergeben sich für die native Untersuchung eine Sensitivität von 16,7%, eine Spezifität von 88,9%, ein positiv prädiktiver Wert von 31,4% und ein negativ prädiktiver Wert von 77,7%. Die Testgenauigkeit entspricht somit 82,2%.

			Pathologisch vs. unauffällig		Gesamt
			Pathologisches DSE ohne KM	Unauffälliges DSE ohne KM	
Events innerhalb von 3 Jahren nach nativem DSE	Kein Event in 3 Jahren	Anzahl	24	192	216
		% von Pathologisch vs. unauffällig	68,6%	77,7%	76,6%
		Residuen	-2,8	2,8	
	Event in 3 Jahren	Anzahl	11	55	66
		% von Pathologisch vs. unauffällig	31,4%	22,3%	23,4%
		Residuen	2,8	-2,8	
Gesamt		Anzahl	35	247	282
		% von Pathologisch vs. unauffällig	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 52: Ereignisse innerhalb von 3 Jahren nach nativem DSE: Pathologisch vs. unauffällig ( $p=0,231$ ).

#### **Kontrastmittelverstärkte Stressechokardiographie:**

Von den Patienten, welche mit Kontrastmittel untersucht wurden, entwickelten 38,9% der Patienten mit pathologischem Befund und nur 18,2% der Patienten mit unauffälligem Befund ein Ereignis innerhalb der ersten 3 Jahre (Tabelle 53). Dieser Unter-

schied ist signifikant (Chi-Quadrat:  $p=0,037$ ). Es errechnet sich somit für das Kontrastmittelunterstützte DSE eine Sensitivität von 17,9% und eine Spezifität von 92,9%. Positiv prädiktiver und negativ prädiktiver Wert sind 38,9% und 81,8%. Die Testgenauigkeit liegt somit bei 85,8%.

			Pathologisch vs. unauffällig		Gesamt
			Pathologisches DSE mit KM	Unauffälliges DSE mit KM	
Events innerhalb von 3 Jahren nach DSE mit KM	Kein Event in 3 Jahren	Anzahl	11	144	155
		% von Pathologisch vs. unauffällig	61,1%	81,8%	79,9%
		Residuen	-3,4	3,4	
	Event in 3 Jahren	Anzahl	7	32	39
		% von Pathologisch vs. unauffällig	38,9%	18,2%	20,1%
		Residuen	3,4	-3,4	
Gesamt		Anzahl	18	176	194
		% von Pathologisch vs. unauffällig	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 53: Ereignisse innerhalb von 3 Jahren nach DSE mit KM: Pathologisch vs. unauffällig ( $p=0,037$ ).

Im Vergleich ergibt sich somit, dass Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte und Testgenauigkeit bei der Untersuchung mit Kontrastmittelgabe schon innerhalb der ersten 3 Jahre nach dem DSE höher sind als bei der nativen Untersuchung. Die prognostische Wertigkeit wurde folglich auch für die ersten Jahre nach dem DSE durch die Kontrastmittelapplikation erhöht (Tabelle 54).

	Natives DSE	Kontrastmittelverstärkung
<b>Sensitivität</b>	16,7%	17,9%
<b>Spezifität</b>	88,9%	92,9%
<b>Positiv prädiktiver Wert</b>	31,4%	38,9%
<b>Negativ prädiktiver Wert</b>	77,7%	81,8%
<b>Testgenauigkeit</b>	82,2%	85,8%

Tabelle 54: Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte und Testgenauigkeit innerhalb der ersten 3 Jahre: Nativ vs. KM-Verstärkung.

### 3.4. Konventionelle und Gewebedopplerechokardiographie zur Beurteilung der diastolischen Funktion des transplantierten Herzens

#### 3.4.1. Diagnostische Wertigkeit der echokardiographischen Parameter bei Patienten mit bekanntem LVend

Bei 28 herztransplantierten Patienten, die eine Herzkatheter-Untersuchung mit linksventrikulärer Druckmessung erhielten (LVend), wurde in einem möglichst nahem Zeitraum von im Mittel  $2,1 \pm 4,9$  Monaten eine transthorakale Echokardiographie mit Gewebedoppler-Aufnahmen durchgeführt. Dabei wurden alle in 2.7.2. aufgeführten echokardiographischen Parameter gemessen und dokumentiert.

##### 3.4.1.1. Patientencharakteristika

Es wurden 20 Männer (71,4%) und 8 Frauen (28,6%) im Altersdurchschnitt von  $60,5 \pm 9,8$  Jahren untersucht. Ihre Herztransplantation lag im Mittel  $2,6 \pm 2,0$  Jahre zurück. Je nach Höhe des LVend wurden die Patienten in 2 Gruppen aufgeteilt: 19 Patienten (67,9%) mit einem LVend von kleiner oder gleich  $16,5$  mmHg bildeten das Kollektiv „Patienten mit niedrigem LVend“ und 9 Patienten (32,1%) mit einem LVend von größer  $16,5$  mmHg das Kollektiv „Patienten mit hohem LVend“. Die nachstehende Tabelle gibt Auskunft über die Charakteristika der beiden Patientengruppen (Tabelle 55).

	Niedriger LVend ( $\leq 16,5$ mmHg) (n=19)	Hoher LVend ( $> 16,5$ mmHg) (n=9)	Signifikanz (p)
LVend (mmHg)	$11,8 \pm 3,0$	$21,1 \pm 2,8$	$<0,001$
BMI, kg/m <sup>2</sup>	$26,0 \pm 3,8$	$25,1 \pm 4,5$	0,147
Körpergröße, cm	$171,3 \pm 10,8$	$176,8 \pm 8,4$	0,088
Körpergewicht, kg	$76,7 \pm 14,5$	$78,6 \pm 16,1$	0,658
Alter, Jahre	$60,0 \pm 10,5$	$61,7 \pm 8,5$	0,961
Kreatinin, mg/dl	$1,4 \pm 0,5$	$3,9 \pm 2,2$	0,004
Geschlecht: männl.	13 (68,4%)	7 (77,8%)	0,609
Geschlecht: weibl.	6 (31,6%)	2 (22,2%)	

Tabelle 55: Patientencharakteristika: Niedriger LVend vs. hoher LVend.

Besonders auffällig ist, dass die Patienten mit einem hohem LVend eine signifikant schlechtere Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Untersuchung aufwiesen (Tabelle 55,  $p=0,004$ ). Alle anderen in Tabelle 55 aufgeführten Eigenschaften unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Um die momentane Belastbarkeit der Patienten einschätzen zu können, wurde deren NYHA-Klasse (New York Heart Association) jeweils vor der Untersuchung erfragt und schriftlich festgehalten. Man unterscheidet hierbei 4 verschiedene Schweregrade der Herzinsuffizienz.<sup>97</sup>

NYHA I: Keine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Normale körperliche Tätigkeit verursacht keine übermäßige Ermüdung, Dyspnoe oder Palpitationen.

NYHA II: Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefrei in Ruhe. Normale körperliche Aktivität verursacht Müdigkeit, Palpitationen und Dyspnoe.

NYHA III: Deutliche Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Wohlbefinden in Ruhe. Weniger als normale körperliche Tätigkeit verursacht Symptome.

NYHA IV: Beschwerden in Ruhe, bei geringster Steigerung der körperlichen Aktivität erhebliche Symptomatik.

Es ergab sich, dass von den Patienten mit niedrigem LVend 15 Patienten (78,9%) als NYHA-Klasse I, 4 (21,1%) als Klasse II und kein Patient (0,0%) als Klasse III bezeichnet wurden. Von der Gruppe mit hohem LVend hingegen wurden nur 6 Patienten (66,7%) in die NYHA-Klasse I, 1 Patient (11,1%) in Klasse II und sogar 2 Patienten (22,2%) in Klasse III eingestuft. Folglich war die Belastbarkeit der Patienten mit hohem LVend zum Zeitpunkt der Untersuchung zwar schlechter als die der Patienten mit niedrigem LVend, jedoch ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,096$ ). Ferner wiesen alle Patienten mit erhöhtem LVend eine Mitralklappeninsuffizienz auf, worunter 6 (66,7%) davon als leichte Insuffizienz und 3 (33,3%) als mittelgradige Insuffizienz bezeichnet wurden. Von den Patienten mit niedrigem LVend hingegen konnte bei keinem Patienten eine mittelgradige Insuffizienz, bei 15 Patienten (78,9%) eine leichte und bei 4 Patienten (21,1%) keine Insuffizienz nachgewiesen werden. Es litt folglich ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit hohem LVend an einer Insuffizienz der Mitralklappe ( $p=0,015$ ).

### 3.4.1.2. Echokardiographisch erhobene Parameter

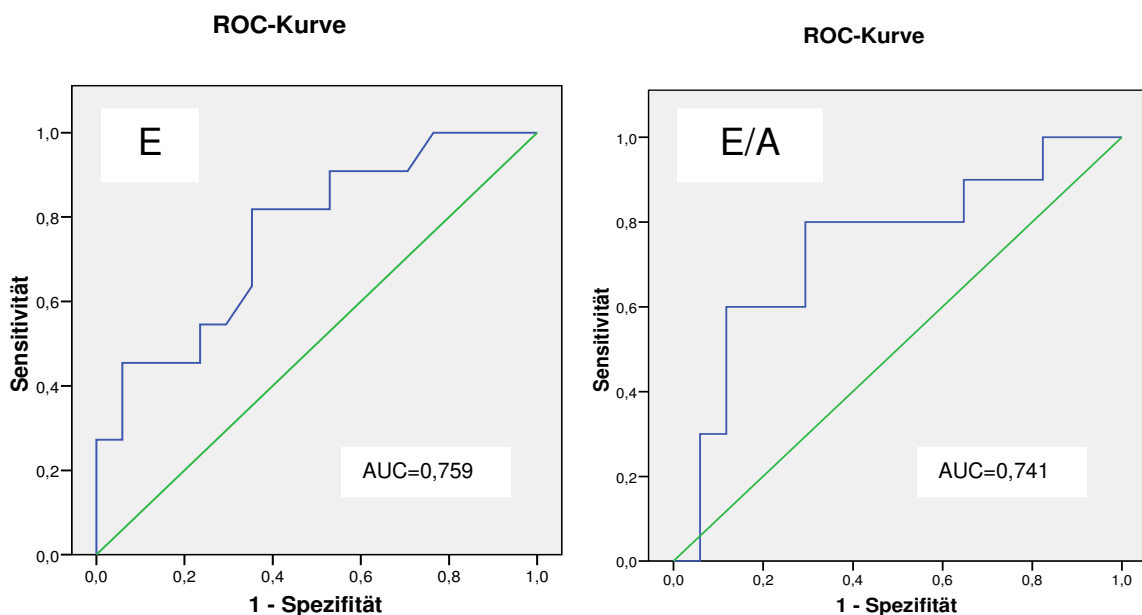
Beim Vergleich der erhobenen echokardiographischen Parameter fiel folgendes auf (Tabelle 56):

	Niedriger LVend ( $\leq 16,5$ mmHg) (n=19)	Hoher LVend ( $> 16,5$ mmHg) (n=9)	Signifikanz (p)
EF (%)	62,7 $\pm$ 11,6	53,3 $\pm$ 16,1	0,260
FS (%)	37,3 $\pm$ 7,6	32,9 $\pm$ 9,7	0,218
HF (1/min)	89,2 $\pm$ 9,5	90,4 $\pm$ 12,4	0,540
LA (mm)	56,6 $\pm$ 9,7	60,5 $\pm$ 11,0	0,734
LVed (mm)	47,6 $\pm$ 5,8	50,6 $\pm$ 5,0	0,243
LVes (mm)	29,9 $\pm$ 5,5	34,1 $\pm$ 6,9	0,114
E (m/s)	0,8 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,3	0,006
A (m/s)	0,5 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,1	0,811
E/A	1,9 $\pm$ 0,9	2,9 $\pm$ 0,9	0,008
E' (cm/s)	13,7 $\pm$ 4,0	13,6 $\pm$ 3,9	0,894
A' (cm/s)	6,3 $\pm$ 2,8	4,4 $\pm$ 1,6	0,051
E/E'	6,1 $\pm$ 2,2	9,0 $\pm$ 3,8	0,038
IVRT (ms)	78,8 $\pm$ 25,4	72,0 $\pm$ 17,6	0,694
LV-DT (ms)	147,5 $\pm$ 40,4	159,3 $\pm$ 11,9	0,472
IVS (mm)	11,2 $\pm$ 1,2	12,2 $\pm$ 2,4	0,494
PVdiast (m/s)	0,6 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,1	0,743
PVsyst (m/s)	0,3 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,1	0,238
LV-Masse (g)	176,9 $\pm$ 53,9	245,1 $\pm$ 73,0	0,074
LHWed (mm)	10,4 $\pm$ 0,9	12,3 $\pm$ 3,1	0,217
RVtilat (cm/s)	11,0 $\pm$ 3,0	6,6 $\pm$ 2,7	0,003
RVed (mm)	33,4 $\pm$ 3,7	30,8 $\pm$ 6,6	0,284
TK-Pmax RV/RA (mmHg)	24,6 $\pm$ 5,9	26,4 $\pm$ 4,2	0,229

Tabelle 56: Echokardiographische Parameter: Niedriger LVend vs. hoher LVend (Abkürzungen siehe Text und Abkürzungsverzeichnis).

Die Patienten mit einem LVend von über 16,5 mmHg zeigten bei der konventionellen Echokardiographie ein signifikant höheres E ( $p=0,006$ ), sowie E/A ( $p=0,008$ ) als die Patienten mit einem LVend von kleiner oder gleich 16,5 mmHg. Außerdem war auch das Verhältnis E/E' bei den Patienten mit einem LVend von größer 16,5 mmHg signifikant höher als bei den Patienten mit niedrigem LVend ( $p=0,038$ ). Ein weiterer Mess-

wert, welcher sich in den beiden Gruppen signifikant voneinander unterschied, ist die maximale systolische Geschwindigkeit des lateralen Klappenrings des rechten Ventrikels (RVt<sub>vilat</sub>). Diese war bei den Patienten mit niedrigem LVend signifikant höher ( $p=0,003$ ) als bei jenen Patienten mit hohem LVend. Alle zusätzlich dokumentierten Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede auf. Um die diagnostische Wertigkeit der sich im vorherigen Abschnitt hervorhebenden echokardiographischen Messwerte E, E/A und E/E' zur Beurteilung der diastolischen Funktion zu veranschaulichen, wurden ROC-Kurven angefertigt. Anlehnend an vorherige Studien, die den Grenzwert von 16,0 mmHg als Indikator für eine vorliegende diastolische Funktionsstörung empfahlen (siehe Kapitel 2.8.), werteten wir den Test nun ab einem LVend von größer 16,0 mmHg als positiv und somit pathologisch. Der bisher angewandte Grenzwert von 16,5 mmHg lieferte allerdings in unseren Untersuchungen bei begrenzter Patientenzahl die höchste Anzahl an signifikanten Ergebnissen. Je größer die Fläche unter der ROC-Kurve ist, umso höher ist die diagnostische Wertigkeit der Methode. Dabei errechnete sich die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) für den Parameter E mit 0,759 (Abbildung 39), für den Parameter E/A mit 0,741 (Abbildung 40) und für E/E' mit 0,724 (Abbildung 41).



Abbildungen 39, 40: Flächen unter der ROC-Kurve als Indikator für die diagnostische Wertigkeit von E und E/A (Abkürzungen siehe Text und Abkürzungsverzeichnis).

### ROC-Kurve

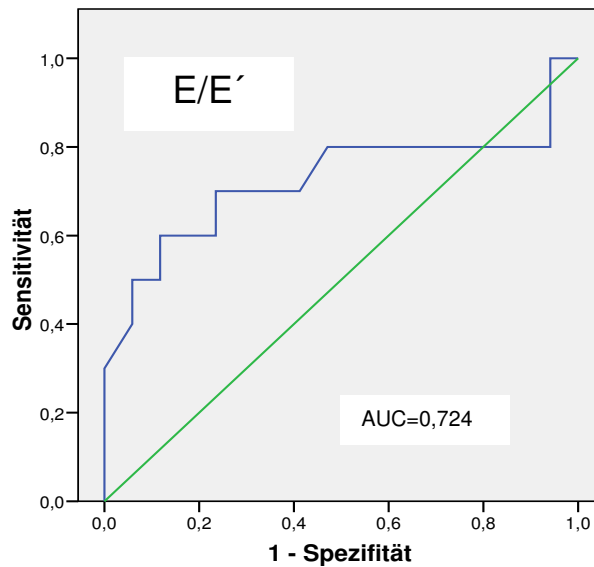


Abbildung 41: Fläche unter der ROC-Kurve als Indikator für die diagnostische Wertigkeit von E/E' (Abkürzungen siehe Text und Abkürzungsverzeichnis).

Nach Betrachten der Koordinaten der ROC-Kurven konnte jeweils der diagnostisch sinnvollste Grenzwert (*cut-off*) des echokardiographischen Parameters gewählt werden, welcher der Untersuchung eine gewünschte Sensitivität bzw. Spezifität verleiht. Anhand dieses *cut-off* Werts soll unterschieden werden, ob eine diastolische Dysfunktion, definiert als ein  $LV_{end} > 16 \text{ mmHg}$ , vorliegt oder nicht. Hierbei wurden für E ein *cut off* Wert von 0,89 m/s, für E/A ein *cut-off* Wert von 2,00 und für E/E' ein *cut-off* Wert von 7,75 definiert. Im folgenden Abschnitt konnten Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte und Testgenauigkeit der einzelnen Parameter berechnet werden. Dabei ergab sich für den Messwert E, dass 84,6% der Patienten mit einem E von kleiner oder gleich 0,89 m/s auch keine mittels Herzkatheter belegte diastolische Dysfunktion besaßen. Umgekehrt wiesen 60,0% der Patienten mit einem E von größer als 0,89 m/s einen erhöhten  $LV_{end}$  und somit eine diastolische Funktionsstörung auf (Tabelle 57,  $p=0,016$ ). Daraus errechnet sich für den Parameter E eine Sensitivität von 81,8% und eine Spezifität von 64,7%. Die Testgenauigkeit liegt somit bei 71,4%.



			E (m/s)		Gesamt
			E $\leq$ 0,89	E $>$ 0,89	
LVend	LVend $\leq$ 16 mmHg	Anzahl	11	6	17
		% von E	84,6%	40,0%	60,7%
		Residuen	3,1	-3,1	
	LVend $>$ 16 mmHg	Anzahl	2	9	11
		% von E	15,4%	60,0%	39,3%
		Residuen	-3,1	3,1	
Gesamt		Anzahl	13	15	28
		% von E	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 57: Diagnostische Wertigkeit des Parameters E mit LVend als Referenzwert ( $p=0,016$ ).

Ähnliches ergab sich für den Parameter E/A. So wurde bei 84,6% der Patienten mit einem E/A von kleiner oder gleich 2 auch ein niedriger LVend mittels Herzkatheter gemessen. Außerdem wiesen 57,1% der Patienten mit einem E/A von größer 2 einen erhöhten LVend auf (Tabelle 58,  $p=0,025$ ). Die Sensitivität der E/A-Messung zur Charakterisierung der diastolischen Funktion liegt somit bei 80,0%, die Spezifität bei 64,7%. Die Testgenauigkeit entspricht folglich 70,4%.

			E/A		Gesamt
			E/A $\leq$ 2	E/A $>$ 2	
LVend	LVend $\leq$ 16 mmHg	Anzahl	11	6	17
		% von E/A	84,6%	42,9%	63,0%
		Residuen	2,8	-2,8	
	LVend $>$ 16 mmHg	Anzahl	2	8	10
		% von E/A	15,4%	57,1%	37,0%
		Residuen	-2,8	2,8	
Gesamt		Anzahl	13	14	27
		% von E/A	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 58: Diagnostische Wertigkeit des Parameters E/A mit LVend als Referenzwert ( $p=0,025$ ).

Bei Betrachten des Quotienten  $E/E'$  fiel auf, dass 78,9% der Patienten mit einem  $E/E'$  von kleiner oder gleich 7,75 auch im Herzkatheter keinen erhöhten LVend und somit keine relevante diastolische Funktionsstörung aufwiesen. Andererseits konnte bei 75,0% der Patienten mit einem  $E/E'$  von größer 7,75 auch ein erhöhter LVend mittels koronarangiographischer Druckmessung aufgedeckt werden (Tabelle 59,  $p=0,008$ ). Für den Parameter  $E/E'$  ergibt sich somit eine Sensitivität von 60,0% und eine Spezifität von 88,2%. Es errechnet sich eine Testgenauigkeit von 77,8%.

			E/E´		Gesamt
			E/E´ ≤ 7,75	E/E´ > 7,75	
LVend	LVend ≤ 16 mmHg	Anzahl	15	2	17
		% von E/E´	78,9%	25,0%	63,0%
		Residuen	3,0	-3,0	
	LVend > 16 mmHg	Anzahl	4	6	10
		% von E/E´	21,1%	75,0%	37,0%
Gesamt	Anzahl	19	8	27	
	% von E/E´	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 59: Diagnostische Wertigkeit des Parameters E/E´ mit LVend als Referenzwert (p=0,008).

Vergleicht man die unterschiedlichen Testeigenschaften der echokardiographischen Parameter, so zeigt sich, dass die Messung der transmitralen Einstromparameter E und E/A eine sehr hohe Sensitivität aufweist. Durch Hinzunahme des Gewebedopplers und Berechnung des Quotienten E/E´ erreicht man zusätzlich eine hohe Spezifität. Die höchste Testgenauigkeit erreichte daher der Quotient E/E´ (Tabelle 60).

	E > 0,89m/s	E/A > 2	E/E´ > 7,75
<b>Sensitivität</b>	81,8%	80,0%	60,0%
<b>Spezifität</b>	64,7%	64,7%	88,2%
<b>Testgenauigkeit</b>	71,4%	70,4%	77,8%

Tabelle 60: Sensitivität, Spezifität und Testgenauigkeit von E, E/A und E/E´.

### 3.4.2. Prognostische Wertigkeit der echokardiographischen Parameter

Nach Beschreibung der diagnostischen Wertigkeit der echokardiographischen Parameter E, E/A und E/E´ im vorherigen Teil der Arbeit soll nun auch auf deren prognostische Wertigkeit in Hinblick auf den späteren klinischen Verlauf der Patienten eingegangen werden. Hierzu wurden im Zeitraum von September 2005 bis Mai 2008 281 transthorakale Echokardiographien an herztransplantierten Patienten durchgeführt und deren transmitrales Einstromprofil (E, E/A) sowie Gewebedopplermessungen (E/E´) dokumentiert. Anschließend wurde der weitere Gesundheitsverlauf der Patienten beobachtet und die in 2.6.2. erwähnten klinischen Ereignisse dokumentiert.

#### 3.4.2.1. Patientencharakteristika

In diesen Teil der Studie konnten 232 (82,6%) männliche und 49 (17,4%) weibliche herztransplantierte Patienten im durchschnittlichen Alter von  $62,4 \pm 8,3$  Jahren eingeschlossen werden. Im Mittel lag ihre Herztransplantation  $3,0 \pm 2,3$  Jahre zurück. Die Patienten wurden je nach Größe ihrer echokardiographischen Parameter E, E/A und E/E' anhand des in Abschnitt 3.3.1. ermittelten *cut-off* Wertes in die folgenden Vergleichsgruppen zur Gegenüberstellung des weiteren klinischen Verlaufs aufgeteilt:

- Patienten mit  $E \leq 0,89$  m/s vs. Patienten mit  $E > 0,89$  m/s
- Patienten mit  $E/A \leq 2$  vs. Patienten mit  $E/A > 2$
- Patienten mit  $E/E' \leq 8$  vs. Patienten mit  $E/E' > 8$  (gerundeter *cut-off* Wert)

### 3.4.2.2. Zukünftiger klinischer Verlauf

#### **Auswirkungen des Messwerts E auf den klinischen Verlauf der Patienten:**

Nach Beobachtung des Gesundheitsverlaufs der Patienten im Anschluss an die Echokardiographie mit Bestimmung des frühdiastolischen Einstroms fiel auf, dass die Patienten mit einem E von größer 0,89 m/s geringfügig weniger zukünftige Ereignisse entwickelten als die Patienten mit einem niedrigeren E. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (Abbildung 42,  $p=0,766$ ).

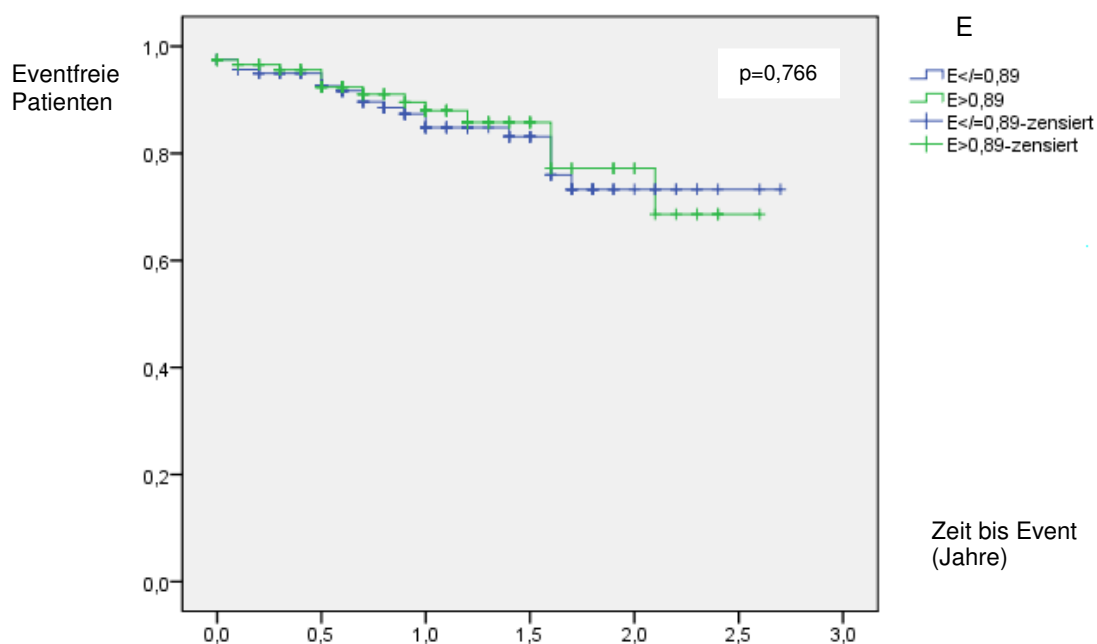


Abbildung 42: Ereignisse nach Echokardiographie mit transmitralem Einstromprofil:  $E \leq 0,89$  vs.  $E > 0,89$ .

### Auswirkungen des Messwerts E/A auf den klinischen Verlauf der Patienten:

Auch der unterschiedliche E/A-Quotient wirkte sich kaum auf das zukünftige Wohlbefinden der Patienten aus. So litten zwar prozentual mehr Patienten mit einem E/A von kleiner oder gleich 2 unter Ereignissen als Patienten mit einem höheren E/A, jedoch ergab sich kein signifikanter Unterschied (Abbildung 43,  $p=0,499$ ).

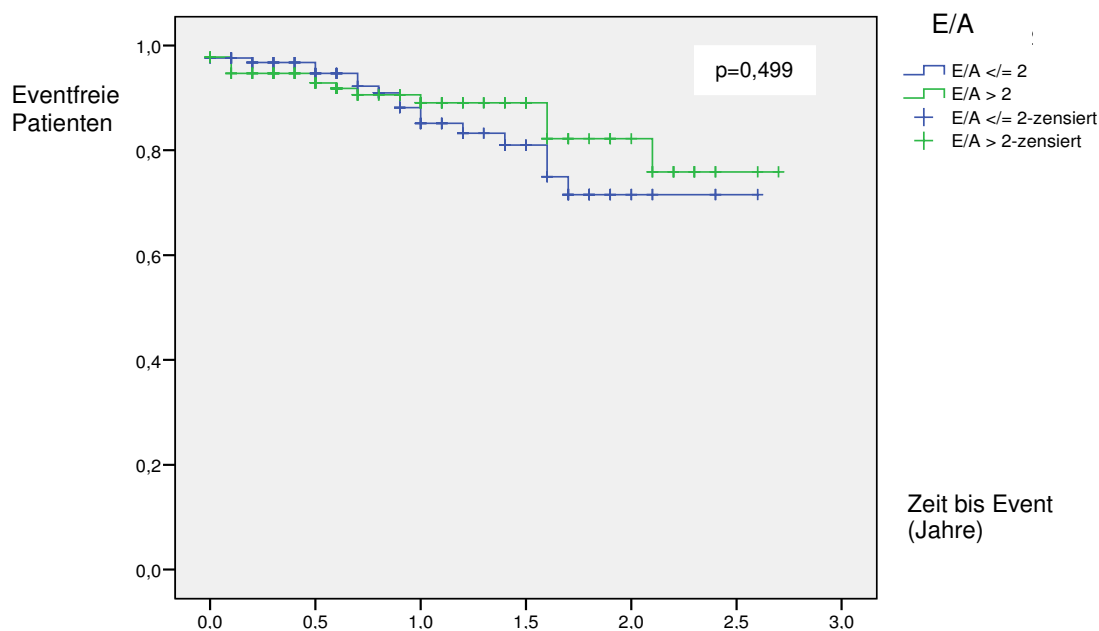


Abbildung 43: Ereignisse nach Echokardiographie mit transmitralem Einstromprofil:  $E/A \leq 2$  vs.  $E/A > 2$ .

### Auswirkungen des Messwerts E/E' auf den klinischen Verlauf der Patienten:

Bei Betrachtung des klinischen Verlaufs der Patienten nach echokardiographischer Untersuchung mit Gewebedoppleraufnahmen ergab sich eindeutig, dass den Patienten mit einem E/E'-Quotienten von kleiner oder gleich 8 weniger Ereignisse widerfuhr als den Patienten mit einem E/E' von größer 8. Ein niedriger E/E'-Quotient bedingte folglich eine längere eventfreie Zeit der herztransplantierten Patienten (Abbildung 44,  $p=0,075$ ). Beobachtet man lediglich die Anzahl der perkutanen Koronarinterventionen im Anschluss auf die Echokardiographie so ist dieser Unterschied noch deutlicher zu sehen. An den Patienten mit einem E/E' von kleiner oder gleich 8 wurde eine relevant geringere Prozentzahl von Interventionen durchgeführt als an den Patienten mit erhöhtem E/E'. Im begrenzten Zeitraum von 3 Jahren verfehlte dieser Unterschied knapp das Signifikanzniveau (Tabelle 45,  $p=0,057$ ).

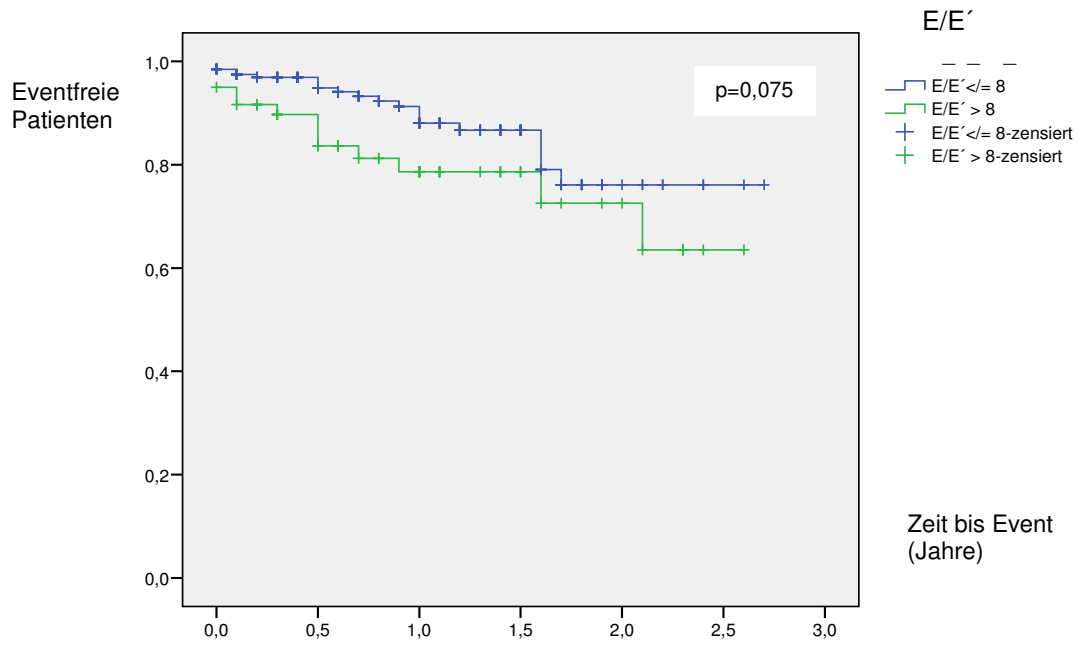


Abbildung 44: Ereignisse nach Echokardiographie mit TDI:  $E/E' \leq 8$  vs.  $E/E' > 8$ .

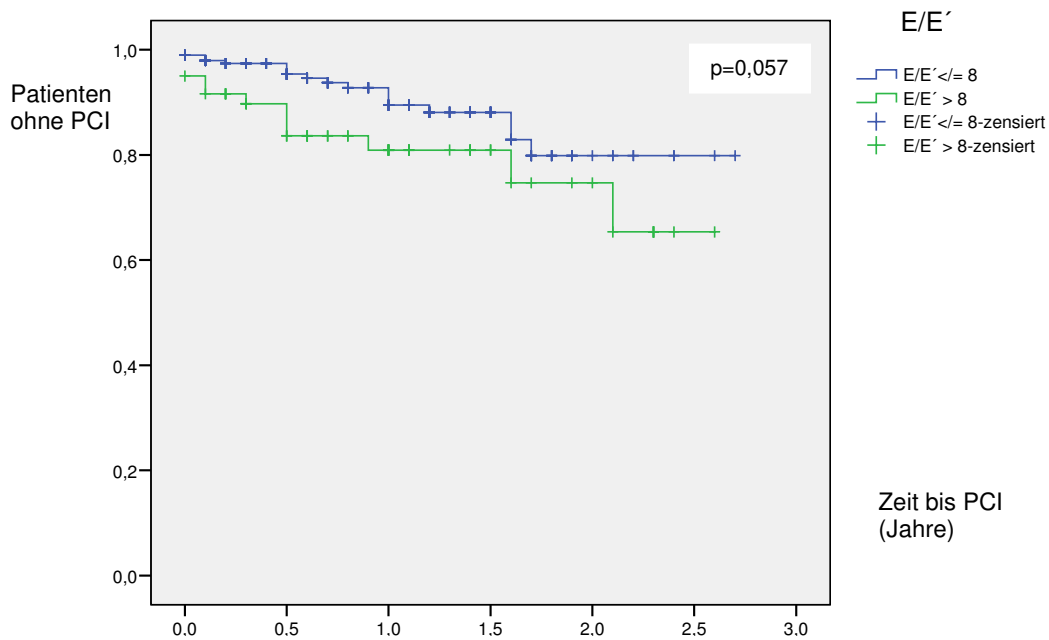


Abbildung 45: Interventionen nach Echokardiographie mit TDI:  $E/E' \leq 8$  vs.  $E/E' > 8$ .

### 3.5. Abhängigkeit der diastolischen Funktion von der postoperativen Vorhofmorphologie nach Herztransplantation

Bei 85 herztransplantierten Patienten konnte im Rahmen eines frühzeitig nach Transplantation durchgeführten transthorakalen Echokardiogramms das linke Vorhofvolumen bestimmt werden. Bei diesen Patienten wurden die in 2.7.2. aufgezählten Parameter zur Bestimmung der kardialen und insbesondere diastolischen Funktion erhoben und schriftlich festgehalten.

#### 3.5.1. Patientencharakteristika

Es wurden 72 Männer (84,7%) und 13 Frauen (15,3%) echokardiographisch untersucht. Die Herztransplantierten wurden anhand ihres linken Vorhofvolumens in folgende Gruppen unterteilt: 43 Patienten mit einem postoperativen Vorhofvolumen von kleiner oder gleich 73,3 ml bildeten die Gruppe „Kleiner Vorhof“ und 42 Patienten mit einem Vorhofvolumen von mehr als 73,3 ml wurden in die Gruppe „Großer Vorhof“ eingeteilt. Die beiden Kollektive zeichneten sich durch folgende Merkmale aus (Tabelle 61):

	Kleiner Vorhof ( $\leq 73,3$ ml) (n=43)	Großer Vorhof ( $> 73,3$ ml) (n=42)	Signifikanz (p)
Vorhofvolumen, ml	60,7 $\pm$ 11,7	96,9 $\pm$ 20,4	<0,001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26,0 $\pm$ 4,2	25,5 $\pm$ 2,6	0,851
Körpergröße, cm	170,6 $\pm$ 6,8	174,1 $\pm$ 7,2	0,117
Körpergewicht, kg	75,9 $\pm$ 11,8	77,5 $\pm$ 10,7	0,708
Alter, Jahre	63,2 $\pm$ 6,3	62,0 $\pm$ 5,2	0,170
Körperoberfläche, m <sup>2</sup>	1,9 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2	0,986
Kreatinin, mg/dl	1,6 $\pm$ 1,2	1,9 $\pm$ 0,9	0,002
Geschlecht: männlich	30 (69,8%)	42 (100%)	<0,001
Geschlecht: weiblich	13 (30,2%)	0 (0%)	

Tabelle 61: Patientencharakteristika: Kleiner linker Vorhof vs. großer linker Vorhof.

Es fällt auf, dass der Kreatininwert der Patienten mit großem Vorhofvolumen signifikant höher war ( $p=0,002$ ) als derjenige der Patienten mit kleinem Vorhofvolumen. Das Kollektiv mit großem Vorhof besaß folglich zum Zeitpunkt der Untersuchung eine

schlechtere Nierenfunktion als das Kollektiv mit kleinem Vorhof. Außerdem konnte beobachtet werden, dass lediglich männliche Patienten ein großes Vorhofvolumen aufwiesen ( $p < 0,001$ ). Alle weiteren Merkmale der Patienten zeigten keine signifikanten Unterschiede in den beiden Kohorten auf. Dabei ist von besonderer Bedeutung, dass sich die Patientengruppen in ihrer Körperoberfläche, der Körpergröße, dem Gewicht und dem BMI nicht signifikant voneinander unterschieden (Tabelle 61). Somit hatten diese Faktoren keinen nennenswerten Einfluss auf das Vorhofvolumen der Patienten. Des weiteren sollte beachtet werden, dass die Patienten mit kleinem Vorhof zum Zeitpunkt der Untersuchung eine deutlich bessere Belastbarkeit besaßen als die Patienten mit großem Vorhof ( $p = 0,059$ ). Dies zeigte die Einteilung der Patienten anhand der NYHA-Klassifikation. So wurden 41 Patienten (95,3%) mit kleinem Vorhof in die NYHA-Klasse I eingestuft, 2 (4,7%) in Klasse II und kein Patient (0%) in Klasse III. Die Belastbarkeit der Gruppe mit großem Vorhof hingegen wurde nur bei 32 Patienten (78%) als NYHA-Klasse I, jedoch bei 8 (19,5%) als Klasse II und 1 Patient (2,4%) als Klasse III bezeichnet. Bei Durchführung des Echokardiogramms konnte festgestellt werden, dass keiner der Patienten an einer mittelgradigen bzw. deutlichen Mitralklappeninsuffizienz litt. Jedoch wurde bei einer größeren Anzahl der Patienten mit großem Vorhof (73,2%) eine leichte Mitralklappeninsuffizienz diagnostiziert als bei den Patienten mit kleinem Vorhof (69,8%) ( $p = 0,730$ ).

### 3.5.2. Echokardiographisch erhobene Parameter

Nach Erhebung der in Abschnitt 2.7.2. aufgezählten echokardiographischen Parameter der beiden Patientengruppen wurden diese daraufhin miteinander verglichen und es konnten einige signifikante Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 62). Besonders deutlich unterschieden sich die beiden Kollektive beispielsweise in der linksventrikulären Masse, welche bei den Patienten mit kleinem Vorhof signifikant geringer war als bei den Patienten mit großem Vorhof ( $p = 0,019$ ). Auch die enddiastolisch gemessenen Dimensionen des rechten Ventrikels (RVed) ( $p = 0,020$ ) und der linken Hinterwand (LHWed) ( $p = 0,029$ ) waren bei den Patienten mit kleinem Vorhof signifikant geringer als bei ihrer Vergleichsgruppe mit großem Vorhof. Außerdem war bei ihnen der frühdiastolische Einstrom (E) ( $p < 0,001$ ) sowie der Quotient aus  $E/E'$  ( $p = 0,037$ ) wesentlich geringer als bei den Patienten mit großem Vorhof. Da ein niedriges  $E/E'$  ein etablierter Parameter für eine gute diastolische Funktion ist, deutet

dieses Ergebnis darauf hin, dass die Patienten mit kleinem postoperativen Vorhof eine bessere diastolische Funktion aufwiesen, als die Patienten mit großem Vorhof. Ein weiterer Messwert, welcher sich in den beiden Kohorten signifikant voneinander unterschied, ist die maximale Wandgeschwindigkeit am lateralen Klappenring des rechten Ventrikels (RVtilat). Diese war bei den Patienten mit kleinem Vorhof signifikant höher ( $p=0,019$ ) als bei denen mit großem Vorhof. Alle weiteren gemessenen Parameter wiesen keine signifikanten Unterschiede der beiden Vorhofgruppen auf.

	Kleiner Vorhof ( $\leq 73,3$ ml) (n=43)	Großer Vorhof ( $> 73,3$ ml) (n=42)	Signifikanz (p)
EF (%)	63,5 $\pm$ 7,1	65,3 $\pm$ 9,7	0,197
FS (%)	37,4 $\pm$ 7,0	40,9 $\pm$ 5,7	0,089
HF (1/min)	88,9 $\pm$ 10,1	82,1 $\pm$ 14,2	0,054
LVed (mm)	47,2 $\pm$ 4,9	47,8 $\pm$ 4,1	0,725
LVes (mm)	29,7 $\pm$ 5,4	28,3 $\pm$ 3,4	0,379
E (m/s)	0,8 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,3	<0,001
A (m/s)	0,4 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,8	0,992
E/A	2,0 $\pm$ 0,6	2,6 $\pm$ 1,5	0,085
E' (cm/s)	15,4 $\pm$ 3,5	15,3 $\pm$ 4,5	0,682
A' (cm/s)	5,4 $\pm$ 2,0	5,4 $\pm$ 1,9	0,884
E/E'	5,5 $\pm$ 2,0	7,2 $\pm$ 4,0	0,037
IVRT (ms)	77,2 $\pm$ 17,0	70,3 $\pm$ 31,1	0,596
LV-DT (ms)	148,7 $\pm$ 48,0	169,0 $\pm$ 57,1	0,252
IVS (mm)	10,7 $\pm$ 1,4	11,7 $\pm$ 3,2	0,452
PVdiast (m/s)	0,6 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,1	0,389
PVsyst (m/s)	0,4 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 2,7	0,742
LV-Masse (g)	166,5 $\pm$ 45,5	222,4 $\pm$ 86,1	0,019
LHWed (mm)	9,8 $\pm$ 1,4	11,4 $\pm$ 3,2	0,029
RVtilat (cm/s)	9,8 $\pm$ 2,2	8,7 $\pm$ 2,8	0,019
RVed (mm)	31,5 $\pm$ 3,6	34,8 $\pm$ 4,8	0,020
TK-Pmax RV/RA (mmHg)	24,2 $\pm$ 5,3	25,0 $\pm$ 6,2	0,693

Tabelle 62: Echokardiographische Parameter: Kleiner linker Vorhof vs. großer linker Vorhof.



### 3.5.3. Klinischer Verlauf

Beide Patientenkollektive wurden in ihrem weiteren klinischen Verlauf bis zum Studienende beobachtet und es wurden die in 2.6.2. aufgezählten Ereignisse dokumentiert. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,096$ ). Es ergab sich, dass keiner der Patienten einen Myokardinfarkt erlitt, einer Retransplantation unterzogen wurde oder verstarb.

## 4. DISKUSSION

### 4.1. Nebenwirkungen während der kontrastmittelverstärkten Stressechokardiographie

Bei Patienten nach orthotoper Herztransplantation spielt der Langzeitverlauf eine immer wichtigere Rolle, da durch ein optimiertes Patientenmanagement und verbesserte immunsuppressive Therapiemöglichkeiten die mittlere Überlebenszeit weiter zugenommen hat. Den größten Einfluss auf die Langzeitprognose hat noch immer die im Vergleich zur herkömmlichen koronaren Herzerkrankung atypisch diffus und rasch progredient fortschreitende Transplantatvaskulopathie. Um diese rechtzeitig zu erkennen, hat sich die Stressechokardiographie, wie in früheren Studien berichtet, als wertvolle nicht-invasive diagnostische Methode hervorgehoben.<sup>34,36-38</sup> Da diese jedoch für Patienten mit schlechten Schallbedingungen wenig sinnvoll ist, weil eine mangelhafte Endokarddelineation eine zuverlässige Wandbewegungsanalysen unmöglich macht, wurden in letzter Zeit vermehrt transpulmonale Ultraschallkontrastmittel zur Opazifikation der linken Herzkammer eingesetzt. In mehreren aktuellen Studien wird über die Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Kontrastmittelapplikation während der Echokardiographie diskutiert. Hierbei wurde vor allem von allergischen Reaktionen, Blutdruckabfällen, Sinustachykardien und Erythemen der Haut berichtet.<sup>49-51</sup> Aufgrund der engmaschigen Betreuung von herztransplantierten Patienten in einer Spezialambulanz der Medizinischen Poliklinik, Klinikum Innenstadt der Universität München, sowie der Notwendigkeit eines regelmäßigen Ischämietests zur Erkennung einer relevanten Transplantatvaskulopathie, konnten erstmals umfangreiche Daten zur Verträglichkeit der kontrastmittelverstärkten Dobutamin-Stressechokardiographie bei Patienten nach Herztransplantation gesammelt werden. Diese sollen mit den Nebenwirkungsraten an nicht-transplantierten Patienten verglichen werden.

Die Ergebnisse dieses Teils unserer Studie zeigen, dass die Kontrastmittelverabreichung während der Stressechokardiographie in beiden Patientengruppen sicher und ohne klinisch relevante unterschiedliche Nebenwirkungen möglich ist.

### **SonoVue® am Herztransplantierten:**

Die Befragung der herztransplantierten Patienten mit SonoVue®-Applikation ergab, dass bei diesen während der Untersuchung nur selten pectanginöse Beschwerden ( $p=0,437$ , Tabelle 4, Abbildung 10) und insgesamt weniger weitere Komplikationen auftraten ( $p=0,180$ , Tabelle 8, Abbildung 13) als bei Patienten, die nativ untersucht wurden. Bei der Auswertung des EKGs ergab sich, dass die Patienten mit SonoVue®-Gabe zwar öfters leichte HRST entwickelten, jedoch die nativ Untersuchten vermehrt auch unter VES litten. Die als schwerer einzustufenden HRST traten folglich häufiger bei den nativ untersuchten Patienten auf. Insgesamt zeigte sich in Bezug auf die Häufigkeit auftretender HRST kein signifikanter Unterschied ( $p=0,475$ , Tabelle 6). Lediglich bei den Blutdruckverläufen während der Stressechokardiographie fiel auf, dass die SonoVue®-Patienten signifikant häufiger leichte sowie stärkere Blutdruckabfälle erlitten als die native Patientengruppe ( $p=0,006$ , Tabelle 7, Abbildung 12). Dies ging nicht mit einer höheren Rate an sonstigen Komplikationen wie Nausea, Schwindel u.a. einher. Mögliche Gründe für die Häufung der asymptomatischen Blutdruckabfälle sind, dass das Patientenkollektiv, das mit SonoVue® untersucht wurde, älter ( $p<0,001$ ) war und deren Transplantation länger zurücklag ( $p=0,009$ ) als die des nativen Patientenkollektivs (Tabelle 3a). Außerdem erreichte eine signifikant höhere Anzahl von Patienten mit SonoVue®-Applikation die Zielfrequenz als Patienten der nativen Vergleichsgruppe. Die SonoVue®-Patienten waren also signifikant häufiger ausbelastet ( $p<0,001$ , Tabelle 3a). Bei der Betrachtung des Ergebnisses der Stressechokardiographie konnte die vorliegende Studie zeigen, dass mit SonoVue®-Applikation weniger unklare Befunde entstanden und vermehrt Untersuchungen als unauffällig befundet wurden ( $p=0,266$ , Tabelle 9, Abbildung 14).

### **Optison® am Herztransplantierten:**

Auch bei den mit Optison® durchgeführten Stressechokardiogrammen an Herztransplantierten ergab sich, dass seltener Angina pectoris ( $p=0,979$ , Tabelle 10, Abbildung 15) sowie sonstige Komplikationen ( $p=0,785$ , Tabelle 13, Abbildung 18) auftraten als bei den nativ Untersuchten. Außerdem lieferte das EKG während der Stressechokardiographie insgesamt weniger Herzrhythmusstörungen bei Optison®-Gabe als bei der nativen Untersuchung. Hier litt vor allem eine größere Anzahl von Patienten unter ventrikulären Extrasystolen ( $p=0,191$ , Tabelle 11, Abbildung 16). Die Messung des Blutdrucks ergab, dass bei der Untersuchung mit Optison® eine nicht-signifikant hö-

here Anzahl von Blutdruckabfällen auftrat als bei der nativen Untersuchung ( $p=0,822$ , Tabelle 12, Abbildung 17). Auch bei der Optison®-Applikation entstanden weniger fragliche, nicht-beurteilbare Befunde ( $p=0,876$ , Tabelle 14, Abbildung 19).

Schlussfolgernd konnte im ersten Teil der vorliegenden Studie also gezeigt werden, dass die Kontrastmittelverabreichung während der Dobutamin-Stressechokardiographie am Herztransplantierten eine insgesamt geringe Nebenwirkungsrate aufweist. Es traten teilweise sogar weniger Komplikationen auf als während der nativen Untersuchung. Lediglich in Bezug auf das Blutdruckverhalten fiel auf, dass die Patienten mit SonoVue®-Applikation signifikant vermehrt Blutdruckabfälle erlitten, welche jedoch asymptomatisch und reversibel waren. Ursächlich dafür könnte das höhere Patientenalter, die länger zurückliegende Transplantation und die häufiger erreichte Zielfrequenz sein. Diese Ergebnisse korrelieren weitgehend mit der aktuellen Studienlage, welche die kontrastmittelverstärkte Stressechokardiographie als sichere und unbedenkliche Untersuchungsmethode beschreibt.<sup>98,99</sup> Hinsichtlich des Blutdruckverhaltens wurde bisher zwar vereinzelt von Blutdruckabfällen und vasovagalen Reaktionen bei SonoVue®-Applikation berichtet<sup>50,51</sup>, jedoch wurde in keiner Studie eine signifikante Kumulation von Blutdruckabfällen beobachtet. Hierbei sollte jedoch berücksichtigt werden, dass alle bisher existierenden Forschungsarbeiten über die Auswirkungen der Kontrastmittelgabe während der Stressechokardiographie am nicht-herztransplantierten Patienten durchgeführt wurden und deshalb aktuell noch keine Vergleichsstudien für den herztransplantierten Patienten vorliegen.

#### **SonoVue® am nicht-transplantierten Patienten:**

Während der Stressechokardiographie mit SonoVue®-Applikation am nicht-transplantierten Patienten litt zwar eine minimal höhere Anzahl von Untersuchten an pectanginösen Beschwerden als während der nativen Untersuchung, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ( $p=0,456$ , Tabelle 15, Abbildung 20). Auch Nausea trat bei den SonoVue®-Patienten zwar häufiger auf, jedoch berichteten die nativ Untersuchten vermehrt von anderen weiteren Komplikationen ( $p=0,015$ , Tabelle 19, Abbildung 23). Insgesamt war die Häufigkeit der Komplikationen nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,344$ ). Bei Auswertung des EKGs zeigte sich, dass zwar signifikant vermehrt Patienten mit SonoVue®-Gabe leichte HRST aufwiesen, jedoch die nativ Untersuchten häufiger unter schweren HRST wie zum Beispiel VT oder sogar Kammerflimmern litten ( $p=0,001$ , Tabelle 16, Abbildung 21). Im Ganzen betrachtet traten

bei SonoVue®-Applikation jedoch nicht signifikant vermehrt HRST auf ( $p=0,082$ , Tabelle 17). Beim Blutdruckverhalten stellte sich heraus, dass die SonoVue®-Gruppe häufiger leichte Blutdruckabfälle erlitt, jedoch die native Patientengruppe sogar öfters starke Abfälle während der Untersuchung aufwies ( $p=0,122$ , Tabelle 18, Abbildung 22). Beim Vergleich der Ergebnisse der Stressechokardiographien ergab sich, dass auch bei den nicht-transplantierten Patienten diejenigen mit SonoVue®-Applikation weniger fragliche Befunde erhielten als diejenigen ohne SonoVue®-Gabe. Außerdem wurden von den SonoVue® verstärkten Stressechokardiogrammen signifikant mehr Untersuchungen als pathologisch befundet ( $p=0,023$ , Tabelle 20, Abbildung 24).

### **Optison® am nicht-transplantierten Patienten:**

Bei Vergleich der Anzahl von auftretenden Nebenwirkungen während der Stresschokardiographie an nicht-transplantierten Patienten ergaben sich in Hinblick auf Angina pectoris, HRST, Blutdruckabfall und weiteren Komplikationen keine signifikanten Unterschiede zwischen Optison®-verstärkter und nativer Untersuchung (Tabellen 21-24, Abbildungen 25-28). Lediglich bei Betrachtung der abschließenden Befunde fiel auf, dass bei der Stressechokardiographie mit Optison®-Applikation ähnlich wie bei SonoVue®-Applikation signifikant häufiger Untersuchungen als pathologisch beschrieben wurden als bei der nativen Stressechokardiographie ( $p=0,010$ , Tabelle 25, Abbildung 29).

Folglich zeigt auch unsere Studie am nicht-transplantierten Patienten übereinstimmend mit den Arbeiten von Timperlay und Aggeli et al.<sup>98,99</sup>, dass die Kontrastmittelverabreichung während der Dobutamin-Stressechokardiographie keineswegs signifikant erhöhte Nebenwirkungen verursacht.

Insgesamt auffällig in diesem Abschnitt der Studie ist, dass die Interpretierbarkeit und diagnostische Wertigkeit der Untersuchung mit Kontrastmittelgabe sowohl beim Herztransplantierten als auch beim nicht-transplantierten Patienten verändert wird: So ergab sich, dass bei Kontrastmittelapplikation am Herztransplantierten vermehrt unauffällige Befunde entstanden als bei der nativen Untersuchung und im Gegensatz dazu bei Kontrastmittelapplikation am nicht-transplantierten Patienten signifikant häufiger Ergebnisse als pathologisch befundet wurden als bei der nativen Echokardiographie. Wir interpretieren diese Feststellung dahingehend, dass die herztransplan-

tierten Patienten regelmäßig zur Stressechokardiographie als Routineuntersuchung erschienen. Das bedeutet, dass bei diesen zum Zeitpunkt der Untersuchung kein konkreter Verdacht auf eine belastungsinduzierte Ischämie bestand und deshalb häufig, v.a. während der kontrastmittelverstärkten Stessechokardiographie, auch kein pathologischer Befund entdeckt wurde. Zudem hat sich die Inzidenz und Progression der hämodynamisch relevanten Transplantatvaskulopathie in den letzten Jahren aufgrund des erweiterten Spektrums diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten geändert. Aktuell liegen jedoch noch keine vergleichbaren Studien am herztransplantierten Patienten vor, welche diese Erkenntnisse bestätigen oder widerlegen könnten. Im Gegensatz zu den Herztransplantierten wurden die nicht-transplantierten Patienten aufgrund von Symptomen oder anderen auffälligen Untersuchungen zur Stressechokardiographie überwiesen. Deshalb wurde bei ihnen wohl häufiger ein pathologisches Ergebnis diagnostiziert. Besonders die kontrastmittelverstärkten Untersuchungen wurden hier signifikant häufiger als pathologisch befundet, was am ehesten durch die von Ten Cate, Brown und Senior et al. beschriebene verbesserte Endokarderkennbarkeit und damit erleichterte Identifikation von Wandbewegungsstörungen bedingt ist.<sup>44-46</sup>

#### 4.2. Langzeitauswirkungen der Kontrastmittelapplikation während der Stressechokardiographie nach Herztransplantation

Da bis heute lediglich Untersuchungen existieren, welche sich mit den kurzzeitigen Auswirkungen einer einmaligen Kontrastmittelapplikation während der Stressechokardiographie befassen, wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob die Kontrastmittelgabe längerfristige Komplikationen mit sich zieht. Außerdem wurde geprüft, ob mehrfache Kontrastmittelgaben eine bisher noch unbekannte kumulative Auswirkung auf die Gesundheit des Patienten haben. Diese Analyse wurde nur an Herztransplantierten durchgeführt, da diese ein Patientenkollektiv darstellen, welche regelmäßig zur Routinekontrolle inklusive Ischämiediagnostik erschienen und deren weiterer klinischer Verlauf deshalb gut zu beobachten war. Zusammengefasst erschließt sich aus den Ergebnissen unserer Arbeit eindeutig, dass die Kontrastmittelverabreichung während der Dobutamin-Stressechokardiographie, egal ob einfach oder mehrfach, auch langfristig keine negativen Auswirkungen auf den klinischen Verlauf der herztransplantierten Patienten hat.

### **Nativ vs. Patienten mit genau einmaliger SonoVue®-Gabe:**

In der Beobachtungsphase der Patienten mit einmaliger SonoVue®-Gabe während der DSE traten seltener Ereignisse wie koronare Interventionen, Retransplantationen, kardialer sowie nicht-kardialer Tod auf als in der Gruppe der mittels nativer DSE Untersuchten ( $p=0,057$ , Tabelle 27) (Abbildung 30). Betrachtet man alle Ereignisse zusammen, so stellt sich heraus, dass die SonoVue®-Patienten signifikant weniger Ereignisse entwickelten als native Vergleichsgruppe ( $p=0,013$ , Tabelle 28). Bei weiterer Verlaufsbeobachtung der Patienten konnte festgestellt werden, dass weniger Patienten, die mit SonoVue® untersucht wurden, einen kardialen sowie nicht-kardialen Tod erlitten als die nativ untersuchten Patienten. Diese verstarben signifikant häufiger an einem nicht-kardialen Tod ( $p=0,008$ , Tabelle 29) (Abbildung 31). Obwohl die Patienten der SonoVue®-Gruppe signifikant älter waren ( $p=0,005$ ), ein signifikant älteres Spenderorgan besaßen ( $p<0,001$ ) und signifikant häufiger bezüglich der Zielherzfrequenz ausbelastet worden waren ( $p=0,012$ ) (Tabelle 26), entwickelten diese insgesamt signifikant weniger Ereignisse und erlitten weniger Todesfälle als das native Patientenkollektiv. Diese Ergebnisse zeigen, dass die SonoVue®-Applikation während der Dobutamin-Stressechokardiographie am Herztransplantierten positive Auswirkungen auf den klinischen Langzeitverlauf des Patienten hat. Ob dies an einem an sich günstigen Effekt der Kontrastmittelgabe oder, was wahrscheinlicher ist, an der besseren diagnostischen Wertigkeit des Ischämietests liegt, lässt sich in dieser Arbeit nicht sicher schlussfolgern. Mindestens aber überwiegt der positive Effekt der besseren Aussagekraft des kontrastmittelverstärkten DSE auf die dann niedrigere Rate von konsekutiv notwendigen invasiven Verfahren über einen möglichen negativen Langzeiteffekt durch die intravenöse Applikation des Diagnostikums.

### **NIE SonoVue® vs. Patienten mit genau einmaliger SonoVue®-Gabe:**

Bei der Beobachtung des klinischen Verlaufs dieser beiden Vergleichsgruppen ergaben sich ähnliche Resultate. So litten die Patienten mit einmaliger SonoVue®-Applikation auch hier insgesamt unter signifikant weniger Ereignissen nach der Stresschokardiographie als die Patienten, die niemals SonoVue® erhielten ( $p=0,002$ , Tabelle 31) (Abbildung 32). Auch bei Betrachtung des weiteren Gesundheitsverlaufs der herztransplantierten Patienten stellte sich heraus, dass in der SonoVue®-Gruppe signifikant weniger kardiale sowie nicht-kardiale Todesfälle auftraten als in der Gruppe, die nie mit SonoVue® untersucht wurde ( $p<0,001$ , Tabelle 32) (Abbildung 33).

Wie in der vorherigen Vergleichsgruppe sollte auch hier beachtet werden, dass das Patientenkollektiv, das SonoVue® erhielt, vermehrt Komorbiditäten aufwies als das native Kollektiv: Die SonoVue®-Patienten waren signifikant älter ( $p=0,001$ ) und ihre Transplantation lag signifikant länger zurück ( $p=0,001$ ). Trotz dieser Nebendiagnosen entwickelten die Patienten nach SonoVue®-Applikation insgesamt signifikant weniger Ereignisse und litten unter signifikant weniger Todesfällen als die Patienten, die nie SonoVue® erhielten.

### **Einmalig vs. mindestens zweimalig vs. keine SonoVue®-Applikation**

Zur Untersuchung, ob eine mehrfache SonoVue®-Applikation kumulative Auswirkungen auf den weiteren klinischen Verlauf des herztransplantierten Patienten hat, wurden Patienten mit einmaliger und mehr als zweimaliger SonoVue®-Gabe mit Patienten verglichen, die bisher nur nativ untersucht wurden. Dabei ergab sich, dass die SonoVue®-Patienten, egal ob einfache oder mehrfache SonoVue®-Gabe, unter einem geringeren Prozentanteil von Interventionen, Retransplantationen, kardialen Tod und nicht-kardialen Tod litten als die nativ Untersuchten ( $p=0,586$ , Tabelle 34) (Abbildung 34). Auch bei weiterer Beobachtung der Patienten fiel auf, dass die Prozentzahl der innerhalb von 3 Jahren aufgetretenen Todesfälle in den beiden SonoVue®-Gruppen mit 9,3% bei einmaliger und 6,7% bei mehrmaliger Kontrastmittelgabe deutlich geringer war als in der nativen Gruppe. Hier verstarben insgesamt 30% der Patienten ( $p=0,107$ , Tabelle 35) (Abbildung 35). Obwohl auch in diesem Studienabschnitt das Patientenkollektiv mit einmaliger sowie mindestens zweimaliger SonoVue®-unterstützter Stressechokardiographie signifikant älter war ( $p=0,031$ ) und ein signifikant älteres Spenderorgan besaß ( $p=0,021$ ) (Tabelle 33), waren deren Event- sowie Todesraten geringer als die des nativen Patientenkollektivs. Wir konnten in der vorliegenden Studie also zeigen, dass auch die wiederholte Applikation von SonoVue® während der Dobutamin-Stressechokardiographie keinerlei negative kumulative Auswirkungen auf das Wohlergehen des herztransplantierten Patienten hat.

### **Nativ vs. Patienten mit genau einmaliger Optison®-Gabe:**

Bei Beobachtung des klinischen Verlaufs der herztransplantierten Patienten nach einmaliger Optison®-Applikation während der Stressechokardiographie fiel auf, dass die Optison®-Gruppe zwar prozentual häufiger Interventionen erhielt und häufiger einen Myokardinfarkt sowie einen kardialen Tod erlitt, jedoch die native Gruppe pro-



zentual vermehrt Retransplantationen unterzogen wurde und einen nicht-kardialen Tod erlitt. Insgesamt entwickelten die Optison®-Patienten aber weniger Ereignisse als die native Patientengruppe ( $p=0,435$ , Tabelle 37) (Abbildung 36). Die erhöhte Interventions-, Infarkt- und kardiale Todesrate der Optison®-Gruppe könnte dadurch erklärt werden, dass das Kontrastmittel Optison vor allem zu Beginn der Studie (1999-2001) angewandt wurde, da SonoVue® erst später (2001) auf dem Markt erschien. Folglich waren, während dem Einsatz von Optison®, die Untersucher noch unerfahrener im Umgang mit dem Ultraschallkontrastmittel und ordneten zur Bestätigung des sonographisch erhobenen Befundes vermehrt Herzkatheteruntersuchungen an oder übersahen möglicherweise relevante Gefäßstenosen, welche später zu einem Myokardinfarkt führten. Auch wurde die Indikation für eine Herzkatheteruntersuchung zunehmend restriktiver gestellt, was auch zu einer Abnahme nicht indizierter Koronarinterventionen geführt haben könnte.

Beim Vergleich der Gesamtzahl aufgetretener Todesfälle ergab sich, dass prozentual weniger Optison®-Patienten verstarben als nativ Untersuchte. Zurückzuführen ist dies vor allem auf die hohe Rate von nicht-kardialen Todesfällen in der Nativ-Gruppe ( $p=0,543$ , Tabelle 38) (Abbildung 37). Trotz des signifikant älteren Spenderorgans, also der länger zurückliegenden Transplantation ( $p=0,039$ ) und einer schlechteren Nierenfunktion (Kreatinin: 2,3 vs. 1,7,  $p=0,139$ ) (Tabelle 36) der Patienten mit Optison®-Applikation, wurden bei diesen prozentual weniger Ereignisse beobachtet sowie weniger Todesfälle registriert als bei der nativen Vergleichsgruppe. Auch die Optison®-verstärkte Stressechokardiographie stellt also keinerlei Gefahr für den weiteren klinischen Gesundheitsverlauf der herztransplantierten Patienten dar.

Folglich zeigt der vorliegende Abschnitt dieser Arbeit, dass die Kontrastmittelapplikation während der Stressechokardiographie keine ungünstigen Langzeitauswirkungen auf den herztransplantierten Patienten hat. Auch eine mehrfache Verabreichung von SonoVue® hatte in unserer Studie keinerlei negative Konsequenzen auf das weitere Wohlbefinden des Patienten. Auffällig war vor allem, dass die Patienten, die nur nativ untersucht wurden, oder nie SonoVue® erhielten, meist eine signifikant höhere Rate an nicht-kardialen Todesfällen aufwiesen als die Patienten mit Kontrastmittelgabe. Bei genauerer Hinterfragung der Ursachen für diese nicht-kardialen Tode zeigt sich, dass die meisten Tode durch terminale Niereninsuffizienzen und Malignome bedingt waren. Nur wenige Patienten verstarben an Infektionen und Leberversagen. Dass

solche nicht-kardialen Todesfälle bei den nativ untersuchten Patienten signifikant häufiger auftraten, kann vermutlich darauf zurückzuführen sein, dass an diesen Patienten aufgrund der höheren Anzahl von fraglichen Befunden vermehrt invasive Diagnostik wie zum Beispiel Herzkatheteruntersuchungen betrieben wurde. Außerdem war auch die Anzahl der koronarangiographischen Interventionen bei diesem Patientenkollektiv erhöht. Unter den 75 Patienten mit einmaliger SonoVue®-Applikation waren 20 Patienten (26,7%) ohne Herzkatheteruntersuchung im Beobachtungszeitraum, 52 Patienten (69,3%) unterzogen sich 1 bis 4 Herzkatheteruntersuchungen und bei den restlichen 3 Patienten (4,0%) wurden mehr als 4 Herzkatheteruntersuchungen nach der Stressechokardiographie durchgeführt. Von den 49 Patienten, bei denen nie SonoVue® appliziert worden war, wurden an 12 Patienten (24,5%) keine Herzkatheteruntersuchung, an 25 Patienten (51,0%) 1 bis 4 und an 12 Patienten (24,5%) sogar mehr als 4 Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt. Es erfolgten also nach der Stressechokardiographie ohne SonoVue®-Verstärkung signifikant häufiger Herzkatheter-Untersuchungen als nach der mit SonoVue® durchgeführten Stressechokardiographie ( $p=0,003$ ). Auch die Anzahl von Interventionen nach der Stressechokardiographie war bei der SonoVue®-Gruppe geringer als bei der nativen Patientengruppe. So wurden an 63 Patienten (84,0%) mit SonoVue®-Applikation keine Intervention, an 11 Patienten (14,7%) 1 bis 2 Interventionen und an 1 Patient (1,3%) mehr als 2 Interventionen vorgenommen. Im Gegensatz dazu wurden von den Patienten ohne SonoVue®-Gabe nur bei 35 Patienten (71,4%) keine Intervention, bei 13 Patienten (26,5%) 1 bis 2 Interventionen und bei 1 Patient (2,0%) mehr als 2 Interventionen durchgeführt ( $p=0,242$ ). Es kann also vermutet werden, dass die erhöhte Prozentzahl von nicht-kardialen Todesfällen in den nativen Patientengruppen durch die möglicherweise unnötige häufigere Durchführung von Herzkatheter-Untersuchungen und koronarangiographischen Interventionen verursacht wurde. Vor allem die mehrfache Ausübung von Herzkatheter-Untersuchungen ( $>4$ ) könnte den Patienten der nativen Patientengruppe geschadet haben und so die signifikant erhöhte nicht-kardiale Todesrate bedingen. Im Gegensatz dazu führte die Einsparung von Herzkatheteruntersuchungen in der SonoVue®-Gruppe vermutlich zu einer Verbesserung der Langzeitprognose der herztransplantierten Patienten. Dieser Aspekt ist nicht nur auf Seite des Patienten von großer Bedeutung, da durch die Ausführung dieser invasiven Maßnahmen auch ein enormer Zeit- und Kostenaufwand für Klinikpersonal und Gesundheitssystem entsteht. Bedauerlicherweise liegen aktuell keine

weiteren Studien vor, welche einen negativen Effekt der häufigen Anwendung von Herzkatheter-Untersuchungen auf die Langzeitprognose von Patienten beschreiben.

Der vorliegende Studienabschnitt weist also nach, dass der Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln während der Stressechokardiographie am Herztransplantierten keineswegs zukünftige Komplikationen im weiteren klinischen Verlauf des Patienten verursacht, sondern die Kontrastmittelapplikation möglicherweise sogar positive Auswirkungen auf dessen Gesundheitsverlauf hat. Die im Tiermodell an Hasen und Mäusen gesehenen mikrovaskulären Schäden, wie zum Beispiel Petechien oder hämorrhagische Extravasate, sind beim Patienten entweder nicht aufgetreten oder führten zu keiner messbaren und die Prognose verschlechternden Beeinträchtigung. Ursächlich dafür könnte sein, dass bei den Studien am Tier vergleichsweise hohe Schallenergien und Kontrastmitteldosierungen angewendet wurden.<sup>47,48</sup> Der prognostisch positive Effekt der Kontrastmittelapplikation während der Stressechokardiographie auf den klinischen Verlauf des Patienten sollte sogar dazu animieren, Ultraschallkontrastmittel als kardioprotektive oder therapeutische Maßnahme in Betracht zu ziehen. So zeigten bereits Nedelmann, Perren und Della Martina et al., dass bei der Ultraschallbehandlung des Schlaganfalls (Sonothrombolyse) die additive Kontrastmittelgabe von beispielsweise SonoVue® ein erhöhtes thrombolytisches Potential erzielt.<sup>100-102</sup> Möglicherweise ist dieser thrombolytische Effekt auch bei der Gabe von Kontrastmittel während der Stressechokardiographie zu erwarten und führt so zu den beschriebenen positiven Auswirkungen auf die Prognose des Patienten. Außerdem macht diese Studie deutlich, dass durch die Kontrastmittelverstärkung zusätzliche möglicherweise unnötige invasive Diagnostiken und Eingriffe oft verhindert oder zumindest aufgeschoben werden können. Dies bedeutet sowohl eine Erleichterung für die Gesundheit des Patienten, als auch eine Zeit- und Kostenersparnis auf Seite des Klinikpersonals und des Gesundheitssystems.

#### 4.3. Prognostische Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Stressechokardiographie nach Herztransplantation

In vielen Studien wurde bereits davon berichtet, dass die Stressechokardiographie eine wertvolle Methode zur Erkennung von Transplantatvaskulopathien darstellt.<sup>34,36-</sup>

<sup>38</sup> Auch eine prognostische Bedeutung in Hinblick auf die Entwicklung von zukünfti-

gen Ereignissen im klinischen Verlauf des herztransplantierten Patienten wurde der Stressechokardiographie in einigen Arbeiten zugesprochen.<sup>5,7,9,39-43</sup> Ob jedoch die Kontrastmittelverstärkung den prognostischen Wert der Stressechokardiographie am Herztransplantierten noch verbessern kann, wurde bisher nur selten erforscht. Zwar existieren einige Untersuchungen, welche die Vorteile einer Kontrastmittelapplikation während der Stressechokardiographie darlegen<sup>44-46</sup>, jedoch behandelt keine davon das spezielle Patientenkollektiv der herztransplantierten Patienten. Die vorliegende Studie ist eine der Ersten, die die prognostische Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Dobutamin-Stressechokardiographie im nicht vorselektierten Kollektiv herztransplantierten Patienten untersucht. Das Kollektiv bestand aus konsekutiven Patienten mit guten und schlechten Schallbedingungen. Die folgenden Ergebnisse der Studie sind deshalb uneingeschränkt auf den klinischen Alltag übertragbar. Einerseits konnte die Arbeit zeigen, dass die prognostische Aussagekraft der Untersuchung nach pathologischem Befund durch die Kontrastmittelapplikation gesteigert wurde, da die Eventraten der Patienten mit Kontrastmittelgabe höher waren als die der Patienten ohne Kontrastmittelgabe (Tabellen 40-43, Abbildung 38). Andererseits erlitten nach unauffälligem Befund trotz ihres signifikant höheren Alters ( $p=0,028$ , Tabelle 44) prozentual weniger Patienten, die ein Kontrastmittel erhielten ein Ereignis als Patienten, die nativ untersucht wurden. Dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant ( $p=0,492$ , Tabelle 45,  $p=0,306$ , Tabelle 46). Mit der kontrastmittelverstärkten Stressechokardiographie konnte folglich mit einer höheren Wahrscheinlichkeit ein eventfreies Intervall vorhergesagt werden als mit der nativen Stressechokardiographie. Diese beiden Ergebnisse trafen sowohl für den längeren klinischen Verlauf der herztransplantierten Patienten, als auch für die ersten 3 Jahre nach dem zuletzt durchgeführten Stressechokardiogramm zu. Auch Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte und Testgenauigkeit der Stressechokardiographie stiegen mit Kontrastmittelgabe sowohl für den gesamten klinischen Verlauf als auch für den 3-Jahres-Verlauf der Patienten an (Tabellen 48, 50-54). Insgesamt ergab die vorliegende Studie also, dass die prognostische Wertigkeit der Stressechokardiographie am Herztransplantierten durch die Hinzunahme eines Kontrastmittels zur Untersuchung anstieg. Bei teilweise geringen Patientenzahlen und wenig pathologischen Befunden konnte jedoch lediglich ein Trend festgestellt werden, das Signifikanzniveau wurde nicht erreicht. Dieser Trend korreliert jedoch mit aktuellen Erkenntnissen anderer Studien, welche der Kontrastmittelapplikation eine verbesserte Endokarderkenntbarkeit und

damit erleichterte Identifikation von Wandbewegungsstörungen zuschreiben.<sup>44-46</sup> Die nachgewiesenen Resultate rechtfertigen deshalb die routinemäßige Kontrastmittelapplikation zur Verbesserung der prognostischen Wertigkeit der Dobutamin-Stressechokardiographie.

#### 4.4. Konventionelle und Gewebedopplerechokardiographie zur Beurteilung der diastolischen Funktion des transplantierten Herzens

Die orthotope Herztransplantation bedingt aufgrund der Anastomosierung auf Vorhofebene und damit bedingten veränderten atrialen Funktion eine diastolische Dysfunktion.<sup>52</sup> Diese korreliert, wie in einigen Studien berichtet, häufig mit einer akuten Abstoßungsreaktion des Transplantats<sup>54,55</sup> und hat möglicherweise eine Auswirkung auf die Mortalität der Patienten.<sup>52</sup> Sie sollte daher in regelmäßigen Abständen untersucht und charakterisiert werden. Außerdem könne man laut Stengel et al. eine schwere Abstoßung durch den Nachweis einer hohen Mitralklappenwandgeschwindigkeit während der späten Diastole mittels Gewebedopplerechokardiographie ausschließen.<sup>56</sup> Zur Charakterisierung der diastolischen Funktion der herztransplantierten Patienten diente in unserer Studie die konventionelle Echokardiographie mit Hinzunahme von gepulstem Doppler und Gewebedoppler. Als Referenzmethode wurde die koronarangiographische LVend-Messung hinzugezogen. Es wurden sowohl die diagnostische wie auch die prognostische Wertigkeit verschiedener echokardiographischer Parameter überprüft.

##### **Diagnostische Wertigkeit der echokardiographischen Parameter**

Es ergab sich, dass die Patienten mit einer im Herzkatheter nachgewiesenen diastolischen Druckerhöhung des linken Ventrikels (LVend > 16,5 mmHg bzw. 16,0 mmHg) während der Echokardiographie signifikant erhöhte E- ( $p=0,006$ ) und E/A-Werte ( $p=0,008$ ) aufzeigten. Diese deutlich erhöhten Parameter des transmitralen Einstromprofils können auf eine, aufgrund des ansteigenden Vorhofdrucks, schon stattfindende Pseudonormalisierung oder sogar Restriktion im Zuge einer diastolischen Funktionsstörung hinweisen. Charakteristisch hierfür ist der pathologisch erhöhte E/A-Quotient von größer 1,5 und die niedrige IVRT von kleiner 100 ms (s. 1.5.3.1., Tabelle 1). Auch der den Gewebedopplerparameter E' enthaltende Quotient E/E', welcher bei Erhöhung auf eine diastolische Dysfunktion hinweist, war bei den Patienten mit ei-

nem LVend von größer 16,5 mmHg signifikant höher als bei den Patienten mit niedrigem LVend ( $p=0,038$ ). Des Weiteren wurde bei den Patienten mit einem LVend von kleiner oder gleich 16,5 mmHg eine signifikant höhere RVt<sub>vilat</sub> gemessen ( $p=0,003$ ), welche auf eine bessere Kontraktilität des rechten Herzens schließen lässt. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die erhöhten Füllungsdrücke im LV und LA über eine transpulmonale Rückstauung einen diskreten Anstieg der rechtsventrikulären Drücke und konsekutiv eine Verschlechterung der Funktion nach sich ziehen. Folglich trugen die echokardiographischen Parameter E, E/A, E/E' und RVt<sub>vilat</sub> bedeutend zur Beschreibung der diastolischen Funktion von herztransplantierten Patienten bei (Tabelle 56). Nach Berechnen der verschiedenen diagnostischen Wertigkeiten dieser Parameter fiel auf, dass die Messung des transmitralen Einstroms, also der Parameter E und E/A, eine hohe Sensitivität sowie auch einen hohen negativ prädiktiven Wert aufwies. Durch Hinzunahme des Gewebedopplerparameters E' und Berechnung des Quotienten E/E' erzielten wir zusätzlich eine hohe Spezifität sowie einen hohen positiv prädiktiven Wert. Die höchste Testgenauigkeit konnte durch die Gewebedopplerechokardiographie erreicht werden (Tabelle 60).

### **Prognostische Wertigkeit der echokardiographischen Parameter**

Zur Überprüfung der prognostischen Wertigkeit der echokardiographischen Parameter E, E/A und E/E' wurde der klinische Verlauf der Patienten im Anschluss auf die Untersuchung beobachtet. Für E und E/A ergaben sich hinsichtlich klinischer Ereignisse keine relevanten Unterschiede (Abbildung 42,  $p=0,259$ ; Abbildung 43,  $p=0,499$ ). Diese Tatsache ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass die Patienten nur über einen stark begrenzten Zeitraum von 3 Jahren beobachtet wurden. Bei Betrachtung des klinischen Verlaufs der Patienten nach der Messung von E/E' mittels Gewebedoppler konnte festgestellt werden, dass den Patienten mit einem E/E'-Quotienten von kleiner oder gleich 8 weniger Ereignisse widerfuhren als den Patienten mit einem E/E' von größer 8. Ein niedriger E/E'-Quotient prädisponierte folglich für eine längere eventfreie Zeit der herztransplantierten Patienten. Dieses Ergebnis verfehlte knapp das Signifikanzniveau (Abbildung 44,  $p=0,075$ ). Vor allem die prozentuale Anzahl der perkutanen Koronarinterventionen im Anschluss auf die Echokardiographie war bei den Patienten mit einem E/E' von kleiner oder gleich 8 relevant geringer als bei den Patienten mit erhöhtem E/E'. Trotz des stark begrenzten

Beobachtungszeitraums von 3 Jahren war dieser Unterschied nahezu signifikant (Tabelle 45,  $p=0,057$ ). Bei längerem Nachverfolgen des klinischen Verlaufs der Patienten könnte sich diese Tendenz verstärken und eventuell das Signifikanzniveau erreichen.

Insgesamt konnte also gezeigt werden, dass die echokardiographische Messung der Parameter E und E/A zusammen mit der Messung von E/E' mittels Gewebedoppler eine hohe diagnostische Wertigkeit hinsichtlich der Charakterisierung der diastolischen Funktion am herztransplantierten Patienten besitzt. Darüber hinaus wurde dargelegt, dass durch den Quotienten E/E' auch relevante Aussagen über die Prognose der Patienten bezüglich zukünftig auftretender Ereignisse getroffen werden können. Das transmitrale Einstromprofil wies zumindest in unserer Arbeit keine prognostische Wertigkeit auf.

#### 4.5. Abhängigkeit der diastolischen Funktion von der postoperativen Vorhofmorphologie nach Herztransplantation

In einigen Studien wurde bisher gezeigt, dass die biatriale Transplantationstechnik nach Lower und Shumway eine beidseitige Vergrößerung der Vorhöfe bedingt. Diese habe einen negativen Einfluss auf hämodynamische Abläufe während der Ventrikel-füllung und verursache laut Sun et al. eine höhere Mortalität der Patienten. Verglichen wurden bei dieser Studie Patienten, die nach der biatrialen Methode operiert wurden mit Patienten, die nach der bikavalen Technik operiert wurden.<sup>16,17</sup> Wie sich die Vorhofgröße und damit die Transplantationstechnik auf die diastolische Funktion auswirkt und ob Patienten mit einem größeren Vorhofvolumen Nachteile in Belastbarkeit und weiterem klinischen Verlauf besitzen, wurde im vorliegenden Abschnitt der Arbeit überprüft. Um sicher zu gehen, dass die Vorhofgröße der Patienten alleinig durch die Herztransplantation bedingt wurde und nicht von Größe, Gewicht, BMI oder KOF der Patienten beeinflusst wurde, verglichen wir anfangs diese Messwerte miteinander und stellten keinerlei signifikante Unterschiede fest (Tabelle 61). Auch mittel- oder höhergradige Mitralklappeninsuffizienzen, welche eine Vergrößerung des linken Vorhofvolumens verursachen könnten, wurden bei keinem Patienten der beiden Kollektive festgestellt. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen eindeutig, dass die Patienten mit dem größeren linken Vorhof bei der echokardiographischen Untersu-

chung eine schlechtere diastolische Funktion aufwiesen, als die Patienten mit kleinem Vorhof. Dies konnte einerseits durch den E/E'-Quotient belegt werden, welcher bei den Patienten mit kleinem Vorhof signifikant geringer war als bei den Patienten mit großem Vorhof ( $p=0,037$ ). Andererseits wurde bei ihnen eine signifikant höhere maximale Wandgeschwindigkeit am lateralen Klappenring des rechten Ventrikels gemessen ( $p=0,019$ ) (Tabelle 62). Nicht nur die diastolische Funktion war bei den Patienten mit größerem Vorhofvolumen eingeschränkt, sondern auch deren Belastbarkeit. Sie wurden aufgrund von Dyspnoe und körperlichen Aktivitätsminderungen vermehrt in die NYHA-Klassen II und III eingestuft als die Patienten mit kleinerem Vorhofvolumen ( $p=0,059$ ). Bei Beobachtung des weiteren klinischen Verlaufs der beiden Patientengruppen fielen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Eventraten und Mortalität auf ( $p=0,096$ ).

Folglich konnte der vorliegende Teil dieser Arbeit also den Verdacht erhärten, dass die Vorhofmorphologie nach der Herztransplantation eine wichtige Bedeutung für hämodynamische Abläufe am Herzen, vor allem während der Diastole, und für die zukünftige Belastbarkeit der Patienten einnimmt. Eine Einschränkung der Vorhofgröße mittels chirurgischer Maßnahmen während der Herztransplantation könnte demnach die zukünftige diastolische Funktion des transplantierten Herzens und die körperliche Aktivität der Empfänger positiv beeinflussen. Eine erhöhte Mortalität konnte den Patienten mit großem Vorhof in unserer Studie jedoch nicht zugewiesen werden.



## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Mit zunehmender Beherrschung perioperativer Komplikationen, verbesserten immunsuppressiven Therapieschemata sowie erfolgreicher Infektionsprophylaxe gewinnt die Transplantatvaskulopathie als limitierender Faktor in der Langzeitprognose für Patienten nach Herztransplantation immer mehr an Bedeutung. Durch die operativ bedingte Denervierung des Transplantats empfinden die meisten Patienten keine typischen pektanginösen Beschwerden, welche auf eine mögliche Transplantatvaskulopathie und ihre Komplikationen, wie zum Beispiel Myokardischämien, hinweisen könnten. Deshalb ist in vielen Zentren heute die Dobutamin-Stressechokardiographie als zuverlässiges, gut verfügbares, strahlungsfreies und nicht-invasives Verfahren zur Früherkennung dieser Vaskulopathie etabliert. Essentiell für diese Untersuchung und für die Beurteilung von Wandbewegungsstörungen ist jedoch eine gute Abgrenzbarkeit des Cavums vom Endokard, welche aufgrund veränderter anatomischer Bedingungen nach Sternotomie und damit einer ungünstigen Schallbarkeit der herztransplantierten Patienten häufig nicht gegeben ist. Um diese Endokarddelineation zu optimieren, werden heute vermehrt Ultraschallkontrastmittel eingesetzt. Ob deren Anwendung zu einer höheren prognostischen Wertigkeit der Stressechokardiographie führt oder ob diese, wie in aktuellen Studien diskutiert, für den Patienten eine Gefährdung hinsichtlich kurzzeitiger Nebenwirkungen und zukünftigem Gesundheitsverlauf bedeutet, wurde in der vorliegenden Studie überprüft.

Zur Auswertung der Anzahl von kurzzeitig auftretenden Nebenwirkungen wurden 473 Stressechokardiographien an herztransplantierten und 715 Stressechokardiographien an nicht-transplantierten Patienten mit oder ohne Kontrastmittelgabe durchgeführt und eventuell auftretende Komplikationen dokumentiert. Es ergab sich, dass die Kontrastmittelverabreichung während der Stressechokardiographie an Herztransplantierten keine signifikant erhöhten Nebenwirkungen mit sich zieht, sondern teilweise sogar weniger Komplikationen als während der nativen Untersuchung verursacht wurden. Lediglich bei SonoVue®-Applikation zeigten die herztransplantierten Patienten vermehrt Blutdruckabfälle, was sich jedoch mit dem signifikant höheren Alter und dem signifikant älteren Spenderorgan der SonoVue®-Patienten plausibel begründen lässt. Auch die Kontrastmittelapplikation bei Patienten ohne Herztransplantation verursachte keine signifikant vermehrten Nebenwirkungen.

Zur Beurteilung der Auswirkungen einer oder mehrerer Kontrastmittelverabreichungen auf den klinischen Langzeitverlauf der herztransplantierten Patienten wurden diese über einen längeren Zeitraum beobachtet und auftretende kardiovaskuläre Ereignisse festgehalten. Hierbei zeigte sich, dass sowohl der einmalige als auch der mehrfache Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln während der Stressechokardiographie keine vermehrten Ereignisse im klinischen Verlauf der Herztransplantierten verursachte, sondern die Kontrastmittelapplikation möglicherweise sogar positive Auswirkungen auf deren Gesundheitsverlauf ausübte.

Um die prognostische Wertigkeit der nativen Stressechokardiographie mit der prognostischen Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Stressechokardiographie zu vergleichen, wurde jeweils der klinische Verlauf der herztransplantierten Patienten mit pathologischem Untersuchungsbefund wie auch der Patienten mit unauffälligem Untersuchungsbefund beobachtet und kardiovaskuläre Ereignisse festgehalten. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die Aussagekraft der Stressechokardiographie hinsichtlich der Prognose der Patienten sowohl für die ersten 3 Jahre nach der Untersuchung als auch für den Langzeitverlauf durch die Hinzunahme eines Kontrastmittels deutlich erhöht wurde. Statistisch äußerte sich dies in einem Anstieg von Sensitivität, Spezifität, prädiktiven Werten und Testgenauigkeit der Stressechokardiographie durch Kontrastmittelapplikation.

Zusammenfassend zeigt der vorliegende Abschnitt der Arbeit, dass die Applikation von Ultraschallkontrastmittel in der Stressechokardiographie nicht nur ungefährlich ist, sondern möglicherweise auch positive Auswirkungen auf den weiteren klinischen Verlauf des Patienten hat. Außerdem resultiert die Anwendung von transpulmonalem Kontrastmittel in einer diagnostisch und prognostisch wertvolleren Aussage. Durch die Verminderung von nicht auswertbaren Befunden können weitere unnötige invasive Diagnostiken und Eingriffe oft verhindert oder zumindest innerhalb bestimmter zeitlicher Grenzen aufgeschoben werden. Dadurch wird einerseits eine Entlastung der Patienten erzielt, wie auch Zeit- und Kosten auf Seiten des Klinikpersonals und des Gesundheitssystems eingespart.

Da eine akute Abstoßungsreaktion des Transplantats meist mit einer diastolischen Dysfunktion einhergeht, diese aber auch Korrelat von klinisch vorliegender Dyspnoe

des Patienten sein kann, sollte auf eine regelmäßige Kontrolle der Relaxationseigenschaften des Spenderherzens Wert gelegt werden. Zusätzlich zur invasiven Diagnostik, wie zum Beispiel der koronarangiographischen linksventrikulären Druckmessung, existieren verschiedene echokardiographische Untersuchungen und Messwerte, die zur Charakterisierung der diastolischen Funktion empfohlen werden. Ob diese Parameter eine ausreichende diagnostische und prognostische Wertigkeit bezüglich der Erkennung von diastolischen Funktionsstörungen aufweisen, sollte im folgenden Abschnitt überprüft werden. Außerdem wurde erforscht, ob die postoperative Vorhofgröße und somit die Operationstechnik einen negativen Einfluss auf Relaxationseigenschaften des transplantierten Herzens sowie Langzeitprognose der Patienten ausübt.

Bezüglich der diagnostischen Wertigkeit verschiedener echokardiographischer Messungen wurden an 28 Patienten, deren aktueller LVend mittels koronarangiographischer Druckmessung vorlag, transthorakale Echokardiographien inklusive Gewebedoppleraufnahmen durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass die ermittelten Parameter E und E/A des transmitralen Einstromprofils zusammen mit der Errechnung des Gewebedopplerparameters  $E/E'$  eine hohe Aussagekraft hinsichtlich der diastolischen Funktion der Patienten aufwiesen. Dies zeigten auch die angelegten ROC-Kurven, die mit einer AUC von 0,759 für E, 0,741 für E/A und 0,724 für  $E/E'$  eine hohe Sensitivität wie auch Spezifität der echokardiographisch ermittelten Parameter bezeugten.

Zur Kalkulierung der prognostischen Aussagekraft der eben erwähnten Parameter, wurden 281 herztransplantierte Patienten nach der echokardiographischen Untersuchung bezüglich auftretender kardiovaskulärer Ereignisse über einen längeren Zeitraum beobachtet. Hierbei ergab sich, dass mit Hilfe des Gewebedopplerparameters  $E/E'$  relevante Aussagen über den weiteren klinischen Verlauf der Patienten getroffen werden können. Das transmitrale Einstromprofil hingegen war zumindest in der vorliegenden Arbeit nicht von prognostischer Bedeutung.

In einigen der Promotionsschrift zugrunde liegenden Studien wurde gezeigt, dass die batriale Herztransplantation eine beidseitige Vergrößerung der Vorhöfe als Konsequenz mit sich bringt. Ob diese einen relevanten Einfluss auf die diastolische Funkti-

on der Herztransplantierten ausübt, wurde im letzten Abschnitt an 85 Patienten, deren postoperative Vorhofgröße bekannt war, überprüft. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Patienten mit einem postoperativ großem Vorhof eine signifikant schlechtere diastolische Funktion sowie eine geringere Belastbarkeit aufwiesen als die Patienten mit noch relativ kleinem Vorhof. Hinsichtlich der Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen unterschieden sich die beiden Kollektive jedoch nicht signifikant. Insgesamt wurde also die Vermutung erhärtet, dass die Vorhofmorphologie nach der Transplantation einen bedeutenden Einfluss auf die später ermittelten Messwerte der diastolischen Funktion des Herzens ausübt.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass durch einen unerheblichen Mehraufwand, nämlich den Einsatz eines transpulmonalen Kontrastmittels bei der Dobutamin-Stressechokardiographie und die Anwendung der Gewebedopplertechnik bei der konventionellen transthorakalen Echokardiographie, die Nachsorge herztransplantierten Patienten unter zwei Aspekten verbessert wird. Zum einen trägt die kontrastmittelgestützte Stressechokardiographie, welche keineswegs eine gesundheitliche Gefahr darstellt, zur Optimierung der Prognoseabschätzung bei Patienten nach Herztransplantation hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse bei. Zum anderen wird durch die Kombination von konventioneller Dopplerechokardiographie und Gewebedopplerechokardiographie eine hohe diagnostische sowie prognostische Wertigkeit der Untersuchung bezüglich der Charakterisierung der linksventrikulären Relaxationseigenschaften des transplantierten Herzens erzielt. Ein zusätzlicher Aspekt, der die Auswirkungen der Operationstechnik auf die zukünftige diastolische Funktion des Spenderorgans darlegt, soll dazu anregen, neue chirurgische Ansätze zu erforschen und einzuüben, welche eine Einsparung der Vorhofgröße und damit eine Optimierung hämodynamischer Abläufe des Transplantats erzielen können. Eine heute bereits immer häufiger eingesetzte Methode ist die bikavale Herztransplantation.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, Dobbels F, Rahmel AO, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report--2007. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:769-81.
2. Deng MC. Cardiac transplantation. *Heart.* 2002;87:177-84.
3. McGregor CG, Oyer PE, Shumway NE. Heart and heart-lung transplantation. *Prog Allergy.* 1986;38:346-65.
4. Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:S187-93.
5. Bacal F, Moreira L, Souza G, Rodrigues AC, Fiorelli A, Stolf N, Bocchi E, Bellotti G, Ramires JA. Dobutamine stress echocardiography predicts cardiac events or death in asymptomatic patients long-term after heart transplantation: 4-year prospective evaluation. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:1238-44.
6. Derumeaux G, Redonnet M, Mouton-Schleifer D, Bessou JP, Cribier A, Saoudi N, Koning R, Soyer R, Letac B. Dobutamine stress echocardiography in orthotopic heart transplant recipients. VACOMED Research Group. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1665-72.
7. Akosah KO, McDaniel S, Hanrahan JS, Mohanty PK. Dobutamine stress echocardiography early after heart transplantation predicts development of allograft coronary artery disease and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1607-14.
8. Radovancevic B, McGiffin DC, Kobashigawa JA, Cintron GB, Mullen GM, Pitts DE, O'Donnell J, Thomas C, Bourge RC, Naftel DC. Retransplantation in 7,290 primary transplant patients: a 10-year multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:862-8.
9. Spes CH, Klauss V, Mudra H, Schnaack SD, Tammen AR, Rieber J, Siebert U, Henneke KH, Uberfuhr P, Reichart B, Theisen K, Angermann CE. Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with coronary angiography and intravascular ultrasound. *Circulation.* 1999;100:509-15.

10. Kung M. Diagnostische und prognostische Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Dobutamin-Stressechokardiographie bei herztransplantierten Patienten. Dissertationsschrift 2004. 2004.
11. Patterson C, Patterson KB. The history of heart transplantation. *Am J Med Sci.* 1997;314:190-7.
12. A Carrel CG. The transplantation of veins and organs. *Am Med* 1905. 1905:10:1101-2.
13. DiBardino DJ. The history and development of cardiac transplantation. *Tex Heart Inst J.* 1999;26:198-205.
14. Mondillo S, Maccherini M, Galderisi M. Usefulness and limitations of transthoracic echocardiography in heart transplantation recipients. *Cardiovasc Ultrasound.* 2008;6:2.
15. Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum.* 1960;11:18-9.
16. Sun JP, Niu J, Banbury MK, Zhou L, Taylor DO, Starling RC, Garcia MJ, Stewart WJ, Thomas JD. Influence of different implantation techniques on long-term survival after orthotopic heart transplantation: an echocardiographic study. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:1243-8.
17. Peteiro J, Redondo F, Calvino R, Cuenca J, Pradas G, Castro Beiras A. Differences in heart transplant physiology according to surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:584-9.
18. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J.* 1967;41:1271-4.
19. Weiss MJ, Madsen JC, Rosengard BR, Allan JS. Mechanisms of chronic rejection in cardiothoracic transplantation. *Front Biosci.* 2008;13:2980-8.
20. Weis M, von Scheidt W. Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Circulation.* 1997;96:2069-77.
21. Billingham ME. Histopathology of graft coronary disease. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11:S38-44.
22. Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: prevention and treatment options. *Transplant Proc.* 2002;34:1847-9.

23. Moien-Afshari F, McManus BM, Laher I. Immunosuppression and transplant vascular disease: benefits and adverse effects. *Pharmacol Ther.* 2003;100:141-56.
24. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *Jama.* 1989;261:3561-6.
25. Koskinen P, Lemstrom K, Mattila S, Hayry P, Nieminen MS. Cytomegalovirus infection associated accelerated heart allograft arteriosclerosis may impair the late function of the graft. *Clin Transplant.* 1996;10:487-93.
26. Potena L, Valantine HA. Cardiac allograft vasculopathy and insulin resistance-hope for new therapeutic targets. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:965-81; ix.
27. Potena L, Ferrara R, Mocarski ES, Lewis DB, Cooke JP, Grigioni F, Coccolo F, Magnani G, Fallani F, Magelli C, Valantine HA, Branzi A. [Coronary allograft vasculopathy: pathophysiological interaction between the immune system, infections and metabolic syndrome]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2007;8:73-82.
28. Sipahi I, Starling RC. Cardiac allograft vasculopathy: an update. *Heart Fail Clin.* 2007;3:87-95.
29. Raichlin ER, McConnell JP, Lerman A, Kremers WK, Edwards BS, Kushwaha SS, Clavell AL, Rodeheffer RJ, Frantz RP. Systemic inflammation and metabolic syndrome in cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:826-33.
30. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA, Starling RC, Sorensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2003;349:847-58.
31. Stojanovic I, Vrtovec B, Radovancevic B, Radovancevic R, Yazdanbakhsh AP, Thomas CD, Frazier OH. Survival, graft atherosclerosis, and rejection incidence in heart transplant recipients treated with statins: 5-year follow-up. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1235-8.
32. Konig A, Kilian E, Rieber J, Schiele TM, Leibig M, Sohn HY, Reichart B, Klauss V. Assessment of early atherosclerosis in de novo heart transplant recipients: analysis with intravascular ultrasound-derived radiofrequency analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:26-30.

33. Stork S, Behr TM, Birk M, Uberfuhr P, Klauss V, Spes CH, Angermann CE. Assessment of cardiac allograft vasculopathy late after heart transplantation: when is coronary angiography necessary? *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:1103-8.
34. Spes CH, Angermann CE. Stress echocardiography for assessment of cardiac allograft vasculopathy. *Z Kardiol.* 2000;89 Suppl 9:IX/50-3.
35. Bacal F, Stolf NA, Veiga VC, Chalela WA, Grupi C, Rodrigues AC, Martinez EE, Fiorelli AI, Moreira LF, Bocchi EA, Bellotti G, Ramires JA. Noninvasive diagnosis of allograft vascular disease after heart transplantation. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76:29-42.
36. Derumeaux G, Redonnet M, Mouton-Schleifer D, Cribier A, Soyer R, Letac B. [Value of dobutamine echocardiography in the detection of coronary disease in heart transplant patient. Groupe de Recherche VACOMED]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1996;89:687-94.
37. Spes CH, Klauss V, Rieber J, Schnaack SD, Tammen AR, Uberfuhr P, Reichart B, Theisen K, Angermann CE, Mudra H. Functional and morphological findings in heart transplant recipients with a normal coronary angiogram: an analysis by dobutamine stress echocardiography, intracoronary Doppler and intravascular ultrasound. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18:391-8.
38. Eroglu E, D'Hooge J, Sutherland GR, Marciniak A, Thijs D, Droogne W, Herbots L, Van Cleemput J, Claus P, Bijmens B, Vanhaecke J, Rademakers F. Quantitative dobutamine stress echocardiography for the early detection of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *Heart.* 2008;94:e3.
39. Lewis JF, Selman SB, Murphy JD, Mills RM, Jr., Geiser EA, Conti CR. Dobutamine echocardiography for prediction of ischemic events in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1997;16:390-3.
40. Sade LE, Sezgin A, Eroglu S, Bozbas H, Ulucam M, Muderrisoglu H. Dobutamine stress echocardiography in the assessment of cardiac allograft vasculopathy in asymptomatic recipients. *Transplant Proc.* 2008;40:267-70.
41. Akosah KO, Mohanty PK. Role of dobutamine stress echocardiography in heart transplant patients. *Chest.* 1998;113:809-15.



42. Spes CH, Klauss V, Mudra H, Schnaack SD, Tammen AR, Rieber J, Uberfuhr P, Reichart B, Theisen K, Angermann CE. Role of dobutamine stress echocardiography for diagnosis of cardiac allograft vasculopathy. *Transplant Proc.* 1998;30:904-6.
43. Pincus MW NT, Keogh AM. DOBUTAMINE STRESS ECHOCARDIOGRAPHY IS PREDICTIVE OF EVENTS AFTER HEART TRANSPLANTATION. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* January 2003. 2003:S 174.
44. Ten Cate FJ. Usefulness of ultrasound contrast for image enhancement during stress echocardiography. *Echocardiography.* 2002;19:621-5.
45. Brown AS, Calachanis M, Evdoridis C, Hancock J, Wild S, Prasan A, Nihoyannopoulos P, Monaghan MJ. Sonovue improves endocardial border detection and variability in assessing wall motion score and ejection fraction during stress echocardiography. *Ir J Med Sci.* 2004;173:13-7.
46. Senior R, Dwivedi G, Hayat S, Lim TK. Clinical benefits of contrast-enhanced echocardiography during rest and stress examinations. *Eur J Echocardiogr.* 2005;6 Suppl 2:S6-13.
47. Ay T, Havaux X, Van Camp G, Campanelli B, Gisellu G, Pasquet A, Deneff JF, Melin JA, Vanoverschelde JL. Destruction of contrast microbubbles by ultrasound: effects on myocardial function, coronary perfusion pressure, and microvascular integrity. *Circulation.* 2001;104:461-6.
48. Miller DL, Quddus J. Diagnostic ultrasound activation of contrast agent gas bodies induces capillary rupture in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:10179-84.
49. Van Camp G, Droogmans S, Cosyns B. Bio-effects of ultrasound contrast agents in daily clinical practice: fact or fiction? *Eur Heart J.* 2007;28:1190-2.
50. Galema TW, Geleijnse ML, Vletter WB, de Laat L, Michels M, Ten Cate FJ. Clinical usefulness of SonoVue contrast echocardiography: the Thoraxcentre experience. *Neth Heart J.* 2007;15:55-60.
51. Dijkmans PA, Visser CA, Kamp O. Adverse reactions to ultrasound contrast agents: is the risk worth the benefit? *Eur J Echocardiogr.* 2005;6:363-6.
52. Tallaj JA, Kirklin JK, Brown RN, Rayburn BK, Bourge RC, Benza RL, Pinderski L, Pamboukian S, McGiffin DC, Naftel DC. Post-heart transplant diastolic dysfunction is a risk factor for mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1064-9.

53. Young JB, Leon CA, Short HD, 3rd, Noon GP, Lawrence EC, Whisennand HH, Pratt CM, Goodman DA, Weilbaecher D, Quinones MA, et al. Evolution of hemodynamics after orthotopic heart and heart-lung transplantation: early restrictive patterns persisting in occult fashion. *J Heart Transplant*. 1987;6:34-43.
54. Palka P, Lange A, Galbraith A, Duhig E, Clarke BE, Parsonage W, Donnelly JE, Stafford WJ, Burstow DJ. The role of left and right ventricular early diastolic Doppler tissue echocardiographic indices in the evaluation of acute rejection in orthotopic heart transplant. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:107-15.
55. Moidl R, Chevtchik O, Simon P, Grimm M, Wieselthaler G, Ullrich R, Mittlbock M, Wolner E, Laufer G. Noninvasive monitoring of peak filling rate with acoustic quantification echocardiography accurately detects acute cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:194-201.
56. Stengel SM, Allemann Y, Zimmerli M, Lipp E, Kucher N, Mohacsi P, Seiler C. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart*. 2001;86:432-7.
57. Shah PM, Pai RG. Diastolic heart failure. *Curr Probl Cardiol*. 1992;17:781-868.
58. Zile MR EF, Wexler L. Pathophysiology of diastolic heart failure. *UpToDate* Version 15.1. Dec 2006. 2006.
59. Breuer H. Die diastolische Herzinsuffizienz. *Herz-Kreislauf* 31 (1999) 277-282. 1999.
60. Zile M. Clinical manifestations and diagnosis of diastolic heart failure. *UpToDate* Version 15.1. Dec 2006. 2006.
61. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama*. 2003;289:194-202.
62. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the

- European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539-50.
63. Oral I, Mistrik J, Naplava R. Clinical status and B-type natriuretic peptide levels in patients with heart failure at hospital discharge. *Herz*. 2007;32:583-8.
  64. Doust J, Lehman R, Glasziou P. The role of BNP testing in heart failure. *Am Fam Physician*. 2006;74:1893-8.
  65. Mak GS, DeMaria A, Clopton P, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: comparison with tissue Doppler imaging recordings. *Am Heart J*. 2004;148:895-902.
  66. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2000;45:813-25.
  67. Vitarelli A, Gheorghide M. Diastolic heart failure: standard Doppler approach and beyond. *Am J Cardiol*. 1998;81:115G-121G.
  68. Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:500-6.
  69. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1753-60.
  70. Hatle L. Doppler echocardiographic evaluation of diastolic function in hypertensive cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 1993;14 Suppl J:88-94.
  71. Köhler E TM-C. *Klinische Echokardiographie. Lehrbuch und Videoatlas*, 5. Aufl. 2001, Enke im Georg-Thieme-Verlag; Stuttgart, New York. 2001.
  72. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105:1387-93.
  73. Mereles D. Echokardiographische Parameter zur Diagnose diastolischer LV-Funktionsstörungen. [www.echobasics.de](http://www.echobasics.de). 2008;Version 3.3. 30. März:S. 26.
  74. Voelker W. [A structured report data set for documentation of echocardiographic studies--Update 2004]. *Z Kardiol*. 2004;93:987-1004.
  75. Schiller NB FE. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function. UpToDate Version 15.1. Dec 2006. 2006.
  76. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Schultheiss HP, Pauschinger M, Tschope C. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of

- diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. 2007;116:637-47.
77. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000;102:1788-94.
  78. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, Nagueh SF. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation*. 2004;109:2432-9.
  79. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11:1013-9.
  80. Hoffmann R. Gewebedopplerechokardiographie – Bereits von klinischer Bedeutung? *Z Kardiol* 91:677–684. 2002.
  81. Wang J, Houry DS, Thohan V, Torre-Amione G, Nagueh SF. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation*. 2007;115:1376-83.
  82. Eroglu E, Herbots L, Van Cleemput J, Droogne W, Claus P, D'Hooge J, Bijmens B, Vanhaecke J, Sutherland GR. Ultrasonic strain/strain rate imaging-- a new clinical tool to evaluate the transplanted heart. *Eur J Echocardiogr*. 2005;6:186-95.
  83. Camarozano AC, Resende P, Jr., Siqueira-Filho AG, Weitzel LH, Noe R. The effects of beta-blockers on dobutamine-atropine stress echocardiography: early protocol versus standard protocol. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006;4:30.
  84. Humma LM, Richardson HE, Lewis JF, McGorray SP, Pepine CJ, Johnson JA. Dobutamine pharmacodynamics during dobutamine stress echocardiography and the impact of beta-blocker withdrawal: a report from the Women's Ischemic Syndrome Evaluation Study. *Pharmacotherapy*. 2002;22:939-46.
  85. de Jong N, Ten Cate FJ. New ultrasound contrast agents and technological innovations. *Ultrasonics*. 1996;34:587-90.
  86. Burns PN. Harmonic imaging with ultrasound contrast agents. *Clin Radiol*. 1996;51 Suppl 1:50-5.

87. Monaghan MJ. Second harmonic imaging: a new tune for an old fiddle? *Heart*. 2000;83:131-2.
88. Hoffmann R, Marwick TH, Poldermans D, Lethen H, Ciani R, van der Meer P, Tries HP, Gianfagna P, Fioretti P, Bax JJ, Katz MA, Erbel R, Hanrath P. Refinements in stress echocardiographic techniques improve inter-institutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *Eur Heart J*. 2002;23:821-9.
89. Franke A, Hoffmann R, Kuhl HP, Lepper W, Breithardt OA, Schormann M, Hanrath P. Non-contrast second harmonic imaging improves interobserver agreement and accuracy of dobutamine stress echocardiography in patients with impaired image quality. *Heart*. 2000;83:133-40.
90. Mutschler E. *Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. 1996;7. Auflage:S 495.
91. Elhendy A, Bax JJ, Poldermans D. Dobutamine stress myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. *J Nucl Med*. 2002;43:1634-46.
92. Ruffolo RR, Jr. The pharmacology of dobutamine. *Am J Med Sci*. 1987;294:244-8.
93. Vallet B, Dupuis B, Chopin C. [Dobutamine: mechanisms of action and use in acute cardiovascular pathology]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1991;40:397-402.
94. Kunert M UL. *Praktische Echokardiographie*. Deutscher Ärzte-Verlag. 2006.
95. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987;317:1098.
96. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988;240:1285-93.
97. Classen M. DV, Kochsiek K. *Innere Medizin*. Urban & Schwarzenberg. 1994;3. Auflage:S. 1076, Tab. 21.2-1.
98. Timperley J, Mitchell AR, Thibault H, Mirza IH, Becher H. Safety of contrast dobutamine stress echocardiography: a single center experience. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:163-7.
99. Aggeli C, Giannopoulos G, Roussakis G, Christoforatu E, Marinos G, Toli C, Pitsavos C, Stefanadis C. Safety of myocardial flash-contrast echocardiography in combination with dobutamine stress testing for the

- detection of ischaemia in 5250 studies. *Heart*. 2008;94:1571-7.
100. Della Martina A, Meyer-Wiethe K, Allemann E, Seidel G. Ultrasound contrast agents for brain perfusion imaging and ischemic stroke therapy. *J Neuroimaging*. 2005;15:217-32.
  101. Nedelmann M, Gerriets T, Kaps M. [Therapeutic ultrasound of acute cerebral artery occlusion]. *Nervenarzt*. 2008;79:1399-400, 1402-6.
  102. Perren F, Loulidi J, Poglia D, Landis T, Sztajzel R. Microbubble potentiated transcranial duplex ultrasound enhances IV thrombolysis in acute stroke. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;25:219-23.

## 7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>A</b>	vorhofkontraktionsbedingter Einstrom
<b>A´</b>	Vofhofkontraktion im Gewebedoppler
<b>ANP</b>	Atrial Natriuretic Peptide
<b>A.p.</b>	Angina pectoris
<b>AUC</b>	Area under the curve
<b>AVC</b>	Schluss der Aortenklappe
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>BNP</b>	Brain Natriuretic Peptide
<b>CMV</b>	Cytomegalovirus
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CW</b>	Continous-Wave-Doppler
<b>DDF</b>	diastolische Dysfunktion
<b>DSE</b>	Dobutamin-Stressechokardiogramm
<b>DT</b>	Dezelerationszeit der E-Welle
<b>E</b>	frühdiaastolischer Einstrom
<b>E´</b>	passive LV-Füllung im Gewebedoppler
<b>EF</b>	Auswurfsfraktion
<b>EKG</b>	Echokardiogramm
<b>ε</b>	Strain
<b>FS</b>	prozentuale systolische Durchmesserverkürzung
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein
<b>HF</b>	Herzfrequenz
<b>HRST</b>	Herzrhythmusstörungen
<b>HTX</b>	Herztransplantation
<b>IVRT</b>	isovolumetrische Relaxationszeit
<b>IVS</b>	interventrikuläre Septumdicke
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>KM</b>	Kontrastmittel
<b>KOF</b>	Körperoberfläche nach Mosteller
<b>Kum.</b>	kumulativ
<b>LA</b>	linker Vorhofdurchmesser
<b>LAlängs</b>	Längsachse des linken Vorhofs im 4-Kammerblick

<b>LAquer</b>	Querachse des linken Vorhofs im 4-Kammerblick
<b>LHWed</b>	enddiastolische Hinterwanddicke
<b>LV</b>	linker Ventrikel
<b>LVed</b>	enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser
<b>LVend</b>	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
<b>LVes</b>	endsystolischer linksventrikulärer Durchmesser
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>MOD</b>	magenetooptische Platten
<b>MVO</b>	Öffnen der Mitralklappe
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>o.p.B.</b>	ohne pathologischen Befund
<b>PCI</b>	perkutane Koronarintervention
<b>PCWP</b>	Verschlussdruck der Lungengefäße
<b>PVdiast</b>	diastolischer Spitzenfluss der Pulmonalvene
<b>PVsyst</b>	systolischer Spitzenfluss der Pulmonalvene
<b>PW</b>	Pulsed-Wave-Doppler
<b>Re-HTX</b>	Retransplantation
<b>RF</b>	schnelle Ventrikelfüllung
<b>ROC-Kurve</b>	Receiver operating characteristic-Kurve
<b>RR</b>	Blutdruck nach Riva Rocci
<b>RV</b>	rechter Ventrikel
<b>RVed</b>	enddiastolischer rechtsventrikulärer Durchmesser
<b>RVtilat</b>	max. Wandgeschwindigkeit am lateralen Klappenring
<b>S</b>	systolische Welle im Gewebedoppler
<b>SR</b>	Strain Rate
<b>SR<sub>IVR</sub></b>	SR während isovolumetrischer Relaxation
<b>SVES</b>	supraventrikuläre Extrasystolen
<b>TDI</b>	Tissue Doppler Imaging, Gewebedoppler
<b>TG</b>	Triglyceride
<b>TK-Pmax RV/RA</b>	maximaler Druckgradient an der Trikuspidalklappe
<b>VT</b>	ventrikuläre Tachykardie
<b>WBST</b>	Wandbewegungsstörungen
<b>VES</b>	ventrikuläre Extrasystolen
<b>Vs.</b>	Versus



## 8. ECHOKARDIOGRAPHISCHE NORMWERTE

Messgröße	Normbereich
EF	> 55 %
FS	> 26 %
HF	50 – 90 min <sup>-1</sup>
LA (endsystolisch)	18 – 39 mm
LVed	37 – 57 mm
LVes	25 – 40 mm
E	0,5 – 1,0 m/s <sup>94</sup>
A	0,3 – 0,7 m/s <sup>94</sup>
E/A	> 1
E´	> 8 cm/s
A´	kein spezifischer Normbereich bekannt
E/E´	< 8 (- 15)
IVRT	< 100 ms <sup>94</sup>
LV-DT	< 220 ms <sup>94</sup>
IVS (enddiastolisch)	6 – 12 mm
PVdiast	0,5 ± 0,2 m/s <sup>94</sup>
PVsyst	0,6 ± 0,2 m/s <sup>94</sup>
LV-Masse	Männlich: < 208 g; Weiblich: < 145 g
LHWed	6 – 12 mm
RVtilat	> (10 -) 12 cm/s
RVed	< 6 mm
TK-Pmax RV/RA (mmHg)	≤ 25mmHg

## DANKSAGUNGEN

Ich möchte mich sehr herzlich bei Herrn Dr. Philip Jung für die Überlassung des Themas und die fördernde und kontinuierliche Betreuung von Beginn bis zur Fertigstellung der Arbeit bedanken. Er stand mir selbst nach seinem schweren Sportunfall stets mit tatkräftiger Unterstützung und klugem Rat zur Seite und vermittelte dadurch immer ein hohes Maß an Motivation und Freude an der Forschung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Volker Klauss, Medizinische Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Möglichkeit, in seiner Abteilung diese Arbeit zu beginnen.

Dem ärztlichen Direktor der Medizinischen Klinik Prof. Dr. Martin Reincke danke ich sehr herzlich für die Arbeitsmöglichkeiten an seiner Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Sr. Marlies Westphal aus der Herztransplantations-Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt, mit deren Hilfe die Sammlung bestimmter Daten erst möglich wurde. Außerdem danke ich den Mitarbeitern des Herzkatheterlabors der Medizinischen Klinik Innenstadt für die stetige Hilfsbereitschaft und die freundliche Atmosphäre in der Abteilung.

Auch beim gesamten Forschungspersonal der Medizinischen Klinik Innenstadt sowie den Zivildienstleistenden der kardiologischen Abteilung möchte ich mich für die Nutzung ihrer Räumlichkeiten, PCs und elektronischen Datenverarbeitung bedanken, sowie für das stets freundliche und aufmunternde Arbeitsklima, welches ich genießen durfte.

Schließlich möchte ich mich bei meinem Schwager bedanken, der mir häufig mit medizinischem Rat und diverser Fachliteratur zur Seite stand, sowie bei meinem Bruder für seine professionelle Hilfe in computertechnischen Fragen. Darüber hinaus danke ich meiner Familie und meinen engsten Freunden, deren Rückhalt und Unterstützung mir sehr wertvoll sind.